

**6,5-bizyklische Lactame zur Darstellung von metallbindenden  
Hydroxypyridinonen sowie von dipeptidischen Übergangszustandsanaloga**

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Chemie

der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

**Sonja Eckhardt**

aus Rittershausen

Marburg / Lahn 2009



---

Vom Fachbereich Chemie

der Philipps-Universität Marburg als Dissertation angenommen am:

Erstgutachter: Prof. Dr. Armin Geyer

Zweitgutachter: Prof. Dr. Gerhard Hilt

Tag der mündlichen Prüfung am 28.08.2009

---

---

*Meinem Papa*

† 30.06.2006

---



---

*Gehe nicht, wohin der Weg führen mag,  
sondern dorthin, wo kein Weg ist,  
und hinterlasse eine Spur.*

Jean Paul

---

---

Der experimentelle Teil dieser Arbeit entstand von November 2005 bis Juli 2009 am Fachbereich  
Chemie der Philipps-Universität Marburg.

Mein besonderer Dank gilt

**Prof. Dr. Armin Geyer**

für die Überlassung des interessanten und vielseitigen Themas, die gute Betreuung verbunden  
mit großer wissenschaftlicher Freiheit und der Tatsache, dass man im Arbeitskreis Geyer auch  
ohne Teilnahme am Halbmarathon promovieren darf.

---

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Synthese und Anwendung von Hydroxypyridinonen .....	2
1.1.1	Strukturelle Eigenschaften der Hydroxypyridinone .....	2
1.1.2	Literaturbekannte Zugänge zu Hydroxypyridinonen.....	4
1.1.3	Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie .....	7
1.1.4	Medikamente gegen Eisenüberladung.....	11
1.2	Der ACE-Hemmer (–)-A58365A .....	13
1.3	Peptidmimetika als Proteaseinhibitoren .....	17
1.3.1	Konzept der Proteaseinhibitoren .....	17
1.3.2	HIV-Protease-Inhibitoren .....	19
2	Aufgabenstellung.....	22
3	Synthese und Anwendung bizyklischer HOPOs .....	24
3.1	Strukturelle Eigenschaften .....	24
3.2	Vergleich verschiedener Eliminierungskonzepte zum Aufbau bizyklischer Hydroxypyridinone .....	25
3.3	Zugang zu bizyklischen Lactamen als Eliminierungsvorläufer .....	27
3.4	Darstellung der HOPOs ausgehend von bizyklischen Lactamen .....	41
3.4.1	Synthese des HOPOs 39 nach Weg A ausgehend von Thiazolidinlactam 27.....	41
3.4.2	Synthese des HOPOs 39 nach Weg B ausgehend von Thiazolidinlactam 27.....	45
3.4.3	Synthese von HOPO-Derivaten ausgehend von Thiazolidinlactam 28.....	50
3.4.4	Oxidation des Schwefels zum Sulfon und dessen Einfluss auf die Eliminierung ....	54
3.4.5	Synthese des HOPOs 61 ausgehend vom trizyklischen Lactam 30 .....	60
3.4.6	Synthese des HOPOs 67 ausgehend von Oxazolidinlactam 31 und der Einfluss des Heteroatoms am Brückenkopf auf die Eliminierung .....	62
3.4.7	Substitution am Pyridinonring.....	72
3.5	Versuche zur Freisetzung der Ligationsstelle an Position drei in den dargestellten HOPO-Derivaten .....	77

3.6	Untersuchung der physikalischen und chelatisierenden Eigenschaften der Hydroxypyridinone .....	79
3.7	Diastereoselektive Reduktion der HOPOs zur Darstellung von Piperidinonen.....	90
4	Syntheseversuch von Oxo-A58365A.....	97
5	Peptidmimetika auf der Basis von Oxazolidinlactamen .....	103
5.1	Synthese des Dipeptidbausteins Tra=Oap als Übergangszustandsanalogon .....	103
5.2	Untersuchung der konformationsinduzierenden Wirkung des Dipeptidbausteins Tra=Oap .....	112
5.3	Synthese eines potenziellen HIV-Protease-Inhibitors.....	119
6	Zusammenfassung und Ausblick.....	130
7	Experimenteller Teil.....	134
7.1	Allgemeine Anmerkungen.....	134
7.2	Beschreibung der Experimente.....	136
7.2.1	Synthesestufen.....	136
7.2.2	UV/Vis-Messungen.....	216
7.2.3	CV- und DPV-Messungen .....	217
8	Literatur .....	218

---

## Abkürzungsverzeichnis

° C	Grad Celsius
$1/T_1$	longitudinale Relaxationsrate
$1/T_2$	transversale Relaxationsrate
$1/\tau_m$	Wasseraustauschrate
2,2-DMP	2,2-Dimethoxypropan
2-ATP	2-Aminothiophenol
2D	zweidimensional
Å	Angstrøm
Ac	Acetyl
ACE	<i>angiotensin converting enzyme</i>
AIDS	<i>acquired immunodeficiency syndrome</i>
aq	wässrig
Arom.	Aromat
Asp	Aspartat
AT I	Angiotensin I (Dekapeptid)
AT II	Angiotensin II (Octapeptid)
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
$\gamma$ G	$\gamma$ -Glucurono-3,6-lacton
c	Konzentration
COSY	<i>correlated spectroscopy</i>
CSA	Camphersulfonsäure
Cys	Cystein
$\delta$	chemische Verschiebung
d	Dublett (NMR), Tage
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatogramm
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
dd	Dublett vom Dublett
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DFO	Desferrioxamin

DIPEA	Di- <i>iso</i> -propylethylamin
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DPPA	Diphenylphosphorylazid
DPPP	1,3-Bis(diphenylphosphino)propane
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
eq	Äquivalente
ESI	Elektronensprayionisation
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	und andere (aus dem lateinischen <i>et alii</i> , <i>et aliae</i> )
Et <sub>2</sub> O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
FmocOSu	Fluorenylmethoxycarbonyloxysuccinimid
G	Gibbs-Energie
g	Gramm
Gly	Glycin
h	Stunde(n)
H	Enthalpie
HAART	noch-aktive antiretrovirale Therapie
HBTU	O-Benzotriazole-N,N,N',N'-tetramethyl-uronium-hexafluoro-phosphat
HIV	Human Immune Deficiency Virus
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
HOAc	Essigsäure
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HOPO	Hydroxypyridinon
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>
Hz	Hertz
IR	Infrarot
IUPAC	<i>international union of pure and applied</i>

---

	<i>chemistry</i>
<i>J</i>	Spin-Spin-Kopplung
J	Joule
K	Kelvin, Gleichgewichtskonstante
k	Geschwindigkeitskonstante
kat.	katalytisch
kcal	Kilokalorien
kg	Kilogramm
LD <sub>50</sub>	mittlere letale Dosis
M	molar
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MHz	Megahertz
min	Minute(n)
mL	Milliliter
mRNA	Boten-RNA
MRT	Magnetresonanztomographie
Ms	Methansulfonyl
MW	Molekulargewicht
n	Anzahl der unabhängigen Bindungsplätze
NaH	Natriumhydrid
NBS	<i>N</i> -Brom-Succinimid
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidon
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i> (Kernresonanz)
NNRTI	Nicht-Nukleosidale RTI
NOESY	<i>nuclear Overhauser and exchange spectroscopy</i>
NRTI	Nukleosidanaloga der Reversen Transkriptase
Phe	Phenylalanin
PI	Proteaseinhibitor
ppb	<i>parts per billion</i> (NMR)
ppm	<i>parts per million</i> (NMR)
pt	Pseudotriplett
<i>p</i> TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure

---

PyBOP	(Benzotriazol-1-yloxy)- tripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat
Pyr	Pyridin
q	Anzahl der in der inneren Sphäre eines Kontrastmittels gebundenen Wassermoleküle (MRT), Wärmemenge (ITC)
<i>q</i>	quartär
R	Rest,  ideale Gaskonstante
$r_1$	Protonenrelaxivität
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
$R_f$	Retentionsfaktor
RNA	Ribonukleinsäure
ROE	<i>rotating frame nuclear Overhauser effect</i>
ROESY	<i>rotating frame nuclear Overhauser effect spectroscopy</i>
ROH	Alkohol
RT	Raumtemperatur
RTI	Reverse Transkriptase Inhibitoren
S	Entropie
s	Sekunde, Singulett (NMR)
Ser	Serin
$S_N2$	bimolekulare nukleophile Substitution
$\tau_m$	Verweilzeit
$\tau_r$	Rotationskorrelationszeit
T	Temperatur
t	Triplett (NMR)
TACN	Triazacyclononan
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
<i>tert</i>	tertiär
TES	Triethylsilyl
Tf <sub>2</sub> O	Trifluormethansulfonsäureanhydrid
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran

---



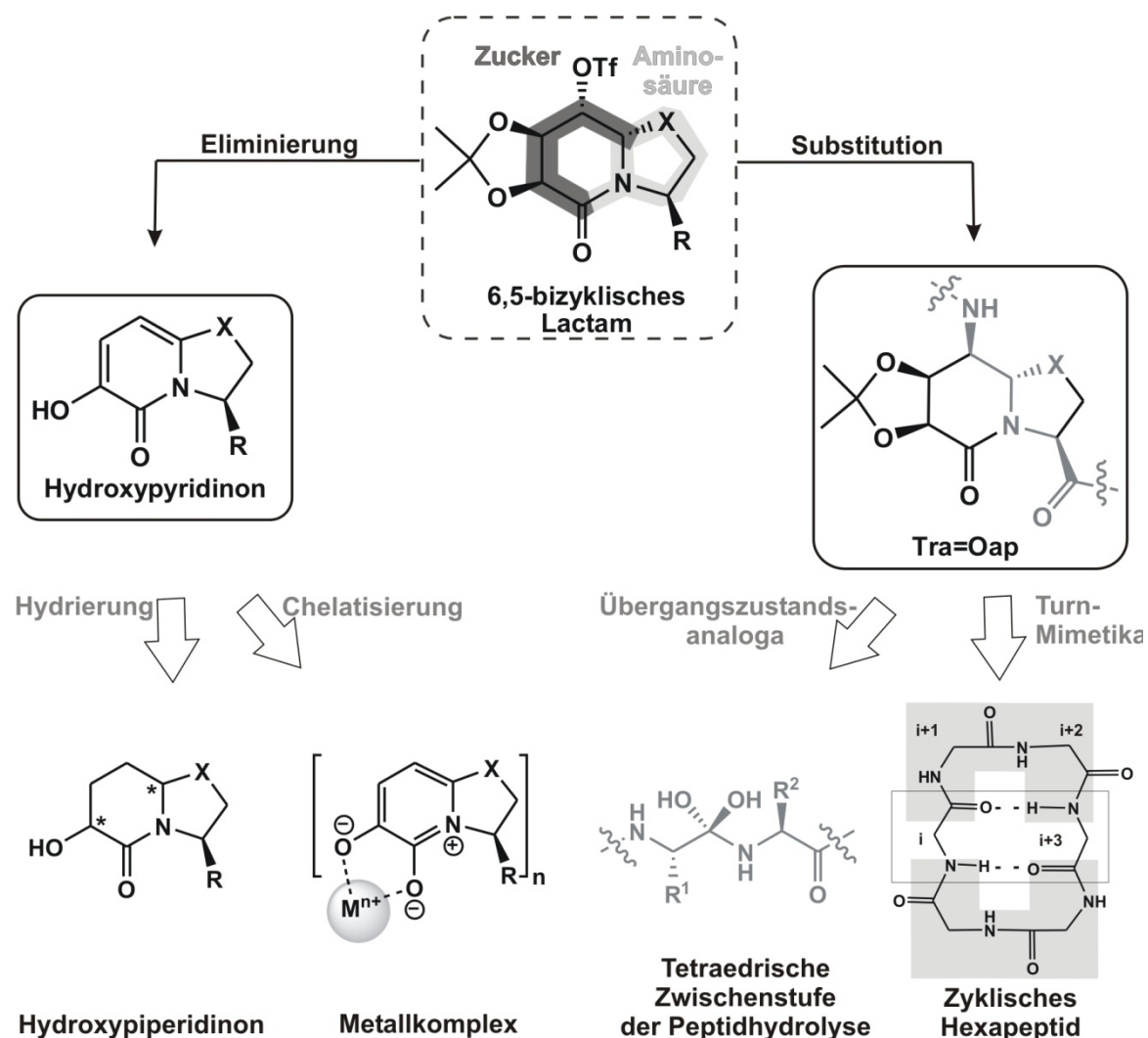
TMS	Trimethylsilyl
Tol	Toluol
TPT	1-Trifluoromethansulfonyl- pyridinium Trifluoromethansulfonat
TREN	tris-(2-Aminoethyl)-amin
Ts	Toluolsulfonyl
V	Volumen
vgl.	vergleiche
vs	<i>versus</i>

---



# 1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Darstellung von Hydroxypyridinonen und Dipeptidbausteinen ausgehend von 6,5-bizyklische Lactamen als gemeinsamen Vorläufer (Abbildung 1-1).



**Abbildung 1-1:** Ausgehend von 6,5-bizyklischen Thia- oder Oxazolidinlactamen ( $X=S$  bzw.  $X=O$ ) wurden in dieser Arbeit verschiedene Eliminierungskonzepte als Zugangsmöglichkeit zu Hydroxypyridinonen erarbeitet und der weitere Einsatz der Hydroxypyridinone als Chelatliganden und Piperidinonvorläufer untersucht. Die bizyklischen Lactame fungieren zudem als Vorläufer für Dipeptidbausteine, deren konformationsinduzierende Wirkung durch den Einbau in ein zyklisches Hexapeptid untersucht werden sollte. Des Weiteren dienen die Bausteine als potenzielle Übergangszustandsanaloge der Peptidhydrolyse in Proteasen.

Die Konfiguration der verwendeten Lactame ist abhängig von der zu Grunde liegenden Zucker- bzw. Aminosäurekomponente, aus deren Kondensation das 6,5-bizyklische Lactam hervorgeht. Die Hydroxypyridinone sollen zum einen zur Metallbindung genutzt werden, zum anderen als

Vorläufer für die Synthese von Piperidinonen dienen. Der erhaltene Dipeptidbaustein soll durch den Einbau in ein zyklisches Hexapeptid auf seine konformationsinduzierende Wirkung hin untersucht werden und als Übergangszustandsanalogon dienen.

Der erste Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese und Derivatisierung der Hydroxypyridinonbausteine sowie den Untersuchungen hinsichtlich der chelatisierenden Eigenschaften und der möglichen Verwendung als Piperidinonvorläufer (Kapitel 3). Des Weiteren wurde versucht ein Oxo-Analogon des ACE-Hemmers (–)-A58365A zu synthetisieren. Die Bemühungen zur Darstellung des entsprechenden Pyridinons sind in Kapitel 4 zusammengefasst.

Der zweite Teil befasst sich mit der Darstellung des Dipeptidbausteins Tra=Oap sowie der Untersuchung seiner konformationsinduzierenden Wirkung und der Einbau in ein geeignetes Peptid, das die Untersuchung der inhibitorischen Wirkung auf Proteasen ermöglichen soll (Kapitel 5).

## 1.1 Synthese und Anwendung von Hydroxypyridinonen

### 1.1.1 Strukturelle Eigenschaften der Hydroxypyridinone

Hydroxypyridinone (HOPOs) bilden das chelatisierende Motiv in einer Vielzahl von metallbindenden Liganden. Das zu Grunde liegende Strukturmotiv besteht aus einem stickstoffhaltigen Heterozyklus mit einer Hydroxylgruppe *ortho* zu einem Keton. Abbildung 1-2

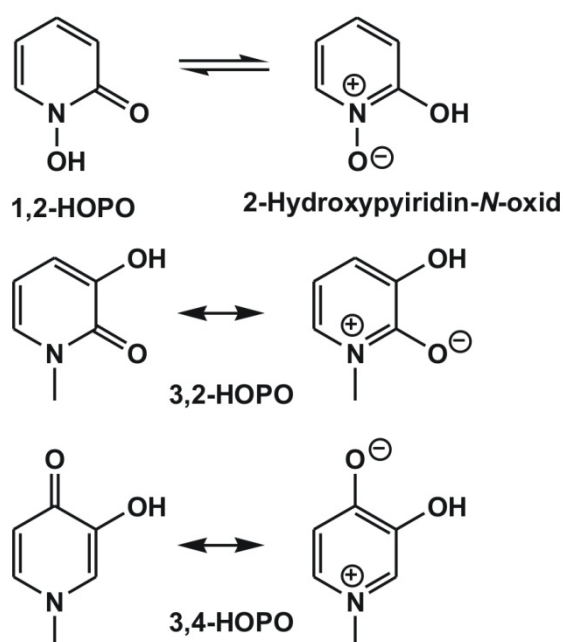
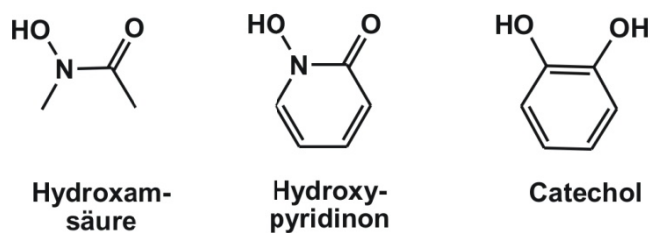


Abbildung 1-2: Klassifizierung der Hydroxypyridinone und ihre mesomeren Formen.

zeigt die drei Unterklassen, in die sich Hydroxypyridinone einteilen lassen (X,Y-HOPO). Die erste Zahl der Klassifizierung X beschreibt die Position der Hydroxylgruppe, die zweite Zahl Y die Position der Ketofunktion. Dabei liegen nur die 1,2-HOPOs in einem Tautomeren-Gleichgewicht vor; beide Tautomere liefern nach Deprotonierung jedoch das gleiche Anion. Die beiden anderen Klassen liegen einzig in einem Tautomer vor. Die benzoide mesomere Grenzstruktur liefert einen signifikanten Beitrag, der in der hohen Ladungsdichte am Carbonyl-Sauerstoff und

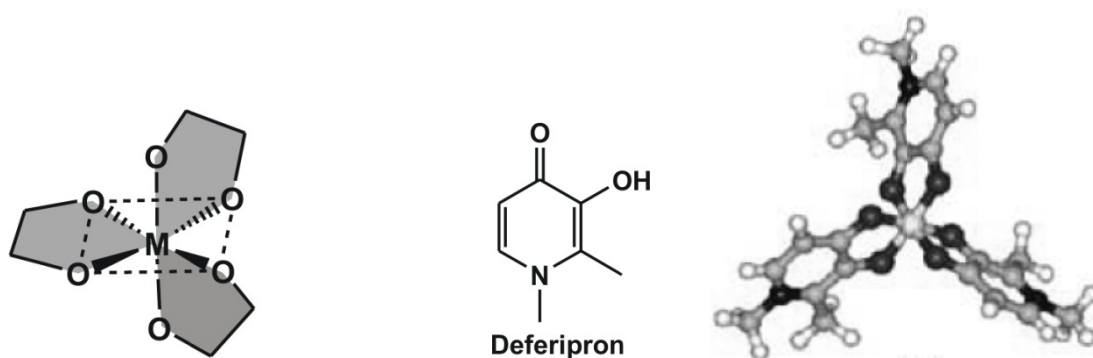
den damit verbundenen guten chelatisierenden Eigenschaften resultiert.<sup>[1]</sup> Bei den Hydroxypyridinonen handelt es sich um zweizählige Liganden, die über die beiden vicinalen Sauerstoffatome an ein vorzugsweise hartes Metallion koordinieren. Die strukturellen und



**Abbildung 1-3: Das Hydroxypyridinon kann strukturell als Hybridverbindung aus der Hydroxamsäure und dem Catechol aufgefasst werden.**

elektronischen Eigenschaften liegen dabei zwischen denen der Catechole und denen der Hydroxamsäuren (Abbildung 1-3).<sup>[2]</sup> HOPOs sind aromatische Analoga der Hydroxamsäure<sup>[3]</sup> und lassen sich als ein molekulares Hybrid der beiden Ligandenklassen auffassen, da sie zum einen monoprotisch, wie die Hydroxamsäure, aber aromatisch, wie das diprotische Catechol, sind.

Durch die Koordination des Hydroxypyridinons an ein Metallion wird ein fünfgliedriger Chelatring gebildet, wie in Abbildung 1-4 (links) schematisch zu sehen ist. Hydroxypyridinone bilden als monoprotische Säuren unter physiologischem pH-Wert neutrale 3:1-Komplexe mit dreiwertigen Metallionen, wie z.B. der in Abbildung 1-4 (rechts) gezeigte Eisenkomplex des 1,2-Dimethyl-3-hydroxypyridin-4-on (Deferipron).<sup>[5]</sup>



**Abbildung 1-4: links: Schematische Darstellung eines 3:1-HOPO/Metall-Komplexes, grau gekennzeichnet ist der fünfgliedrige Chelatring. rechts: Deferipron und der daraus resultierende oktaedrische 3:1-Komplex mit Eisen(III).<sup>[4]</sup>**

Die folgende Tabelle 1-1 soll einen Einblick in den Einsatzbereich der Hydroxypyridinone geben. Aufgeführt sind das jeweilig koordinierte Metall sowie die damit verbundenen Anwendungen. Im Folgenden soll nun zunächst kurz auf die Darstellung der unterschiedlichen Hydroxypyridinone eingegangen werden (Kapitel 1.1.2). Im Anschluss daran folgt mit den MRT-Kontrastmitteln (Kapitel 1.1.3) und den Medikamenten gegen Eisenüberladung (Kapitel 1.1.4) die Betrachtung zweier wichtiger Anwendungsgebiete der HOPOs. Auf eine

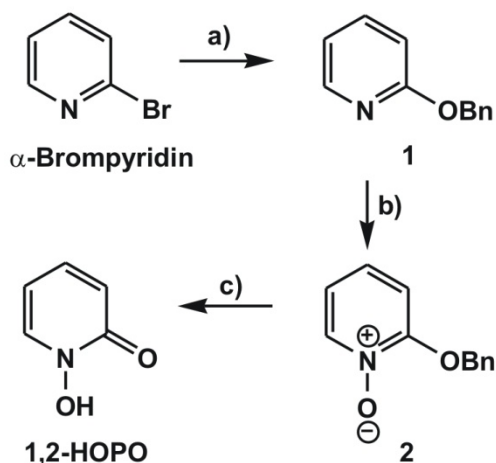
ausführliche Erläuterung aller in Tabelle 1-1 erwähnten Anwendungen wird im Rahmen dieser Arbeit verzichtet.

**Tabelle 1-1: Einblick in den Einsatzbereich von Hydroxypyridinonen und die damit verbundenen chelatisierten Metallionen.**

Metallion	Verwendung
Gadolinium (III)	Magnetresonanztomographie <sup>[6]</sup>
Eisen (III)	Medikamente gegen Eisenüberladung <sup>[4]</sup>
Kupfer (II)	DNA-Metall-Basenpaare <sup>[7]</sup> Medikamente gegen Alzheimer <sup>[8]</sup>
Zink (II)	Matrix Metalloproteinase Inhibitoren <sup>[9]</sup>
Plutonium (IV)	Entfernung von Plutonium <sup>[10]</sup>
Aluminium (III)	Medikamente gegen Alzheimer <sup>[11]</sup>
Gallium (III), Indium (III)	Anwendungen in der Nuklearmedizin <sup>[12]</sup>

### 1.1.2 Literaturbekannte Zugänge zu Hydroxypyridinonen

Im folgenden Kapitel soll kurz auf die Darstellung der einzelnen Grundtypen der Hydroxypyridinone, sowie der zur Synthese größerer Chelatliganden verwendeten Kupplungsbausteine eingegangen werden.



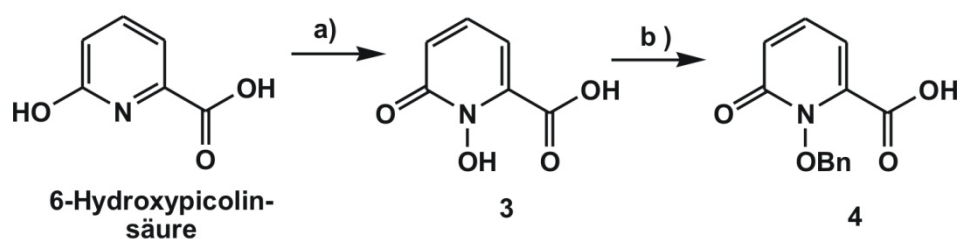
**Schema 1-1: Synthese des 1,2-HOPO-Grundkörpers ausgehend von  $\alpha$ -Brompyridin.** a) Na, BnOH; b) *m*CPBA, 45%; c) 20%ige HCl, 68%.

Der Grundkörper der 1,2-Hydroxypyridinone lässt sich, wie in Schema 1-1 gezeigt, ausgehend von  $\alpha$ -Brompyridin darstellen. In einer nukleophilen aromatischen Substitution lässt sich der Pyridinring unter Bildung von **1** benzylieren<sup>[13]</sup>. Anschließend Oxidation mit *m*CPBA liefert zunächst das *N*-Oxid **2**, dessen Benzylether sich durch Säurezugabe spalten lässt und so den 1,2-HOPO-Grundkörper generiert.<sup>[14]</sup>

Ausgehend von 6-Hydroxypicolinsäure lässt sich durch Oxidation mit *in situ* generierter Persäure die 1,2-HOPO-6-Carbonsäure **3** generieren, die sich durch den Einsatz von Benzylchlorid und Kaliumcarbonat in Methanol, wie in Schema 1-2 zu sehen,

in die benzylgeschützte freie Säure **4** umwandeln lässt.<sup>[15]</sup> Die freie Säure **4** lässt sich nun vielseitig für die Synthese mehrzähliger Liganden einsetzen, indem man sie nach Aktivierung als Säurechlorid oder Aktivester mit Aminen umsetzt. Alternativ lässt sich die Säure **4** mit

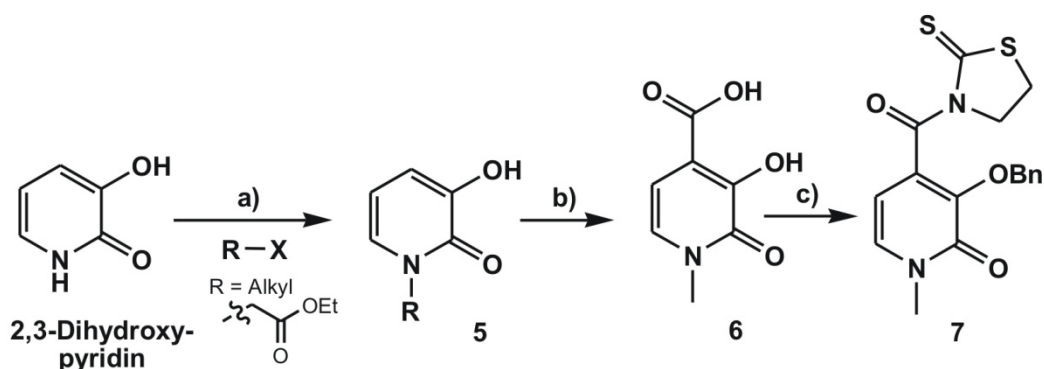
2-Mercaptothiazolin in Gegenwart von DCC und DMAP unter Bildung des 1,2-HOPO-Thiazolids umsetzen (Struktur analog Verbindung **7**), welches selektiv mit aliphatischen primären Aminen reagiert.<sup>[15]</sup>



**Schema 1-2: Synthese von 1,2-HOPOBn-6-carbonsäure (**4**) ausgehend von 6-Hydroxypicolinsäure.**

**a)**  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{Ac}_2\text{O}$ , TFA, 73%; **b)**  $\text{BnCl}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 91%.

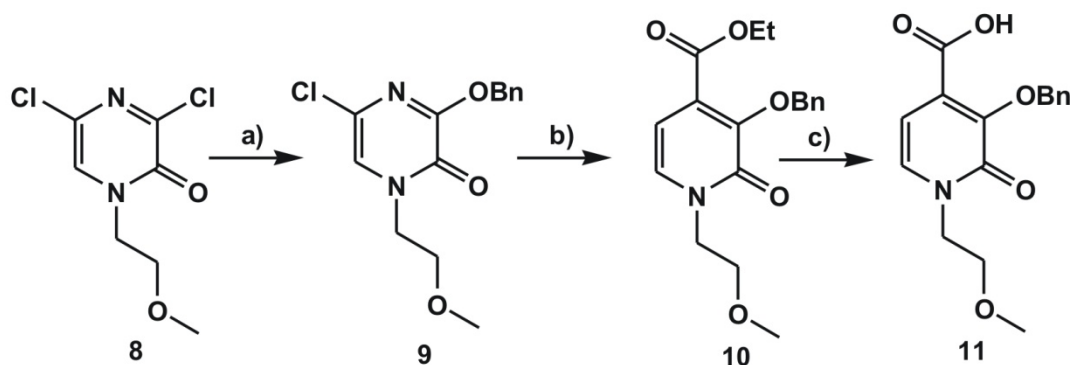
Die Darstellung *N*-alkylierter 3,2-HOPOs (**5**) gelingt, wie in Schema 1-3 gezeigt, ausgehend von 2,3-Dihydroxypyridin. Die *N*-Alkylierung wurde erstmals von Bickel und Wibeaut<sup>[16]</sup> beschrieben und von Porter *et al.*<sup>[17]</sup> durch die Verwendung von Ethylbromoacetat zur Einführung einer Ligationsstelle eingesetzt.



**Schema 1-3: Darstellung *N*-substituierter 3,2-Hydroxypyridinone. a)** *N*-Alkylierung mit  $\text{R}=\text{Alkyl}$  und  $\text{X}=\text{I}$  bzw. Ethylbromoacetat; **Durch Kolbe-Schmitt-Bedingungen lässt sich eine Ligationsstelle an C-4 einführen; b)**  $\text{CO}_2$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  **c)** i:  $\text{BnCl}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , ii:  $\text{KOH}/\text{MeOH}$ , iii: 2-Mercaptothiazolin, DCC, DMAP.

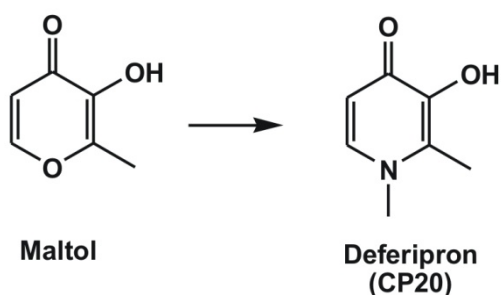
Des Weiteren ist es möglich, die Säurefunktion zur weiteren Ligation nicht, wie soeben gezeigt, am Stickstoff, sondern durch Umsetzung des *N*-methylierten Hydroxypyridinons (**5** mit  $\text{R}=\text{CH}_3$ ) unter Kolbe-Schmitt-Bedingungen ( $\text{CO}_2$  und Base) an der 4-Position einzuführen.<sup>[6]</sup> Die freie Säure **6** lässt sich dann z.B. in das aktivierte Thiazolid **7** überführen, welches zur Reaktion mit den Aminfunktionen des Gerüstliganden bereitsteht.<sup>[18]</sup> Eine weitere Möglichkeit der Darstellung *N*-alkylierter 3,2-HOPO-Derivate basierend auf den Arbeiten von Hoornaert<sup>[19]</sup> ist in Schema 1-4 ausgehend von 3,5-Dichloro-*N*-(methoxyethyl)-2(1H)-pyrazinon (**8**)<sup>[20]</sup> dargestellt.<sup>[21]</sup> Dabei handelt es sich um eine der wenigen Synthesen, die die HOPO-Einheit neu aufbauen und nicht auf ein bereits bestehendes Pyridin- oder Pyrangerüst zurückgreifen. Zunächst erfolgt die Substitution des Chlors unter Verwendung von Natriumbenzylalkoholat unter Bildung von Verbindung **9**.

In einer Diels-Alder-Reaktion mit dem unsymmetrischen Acetylen Ethylpropiolat lässt sich das Pyrazinon **9** nun in das entsprechende Pyridinon **10** überführen. Das erhaltene 3.5:1-Gemisch aus den an Position 4 respektive 5 substituierten Pyridinonen lässt sich erst auf einer späteren Stufe trennen. Die abschließende Verseifung ergibt die freie Säure **11**, die sich analog zu den bereits beschriebenen Methoden weiter mit entsprechenden Gerüstmolekülen umsetzen lässt.



**Schema 1-4:** Darstellung *N*-alkylierter 3,2-HOPO Derivate über eine Diels-Alder Reaktion. a) NaOBn, THF, 70%; b) Ethylpropiolat, 140 °C, 3.5:1; c) KOH/H<sub>2</sub>O/THF 7.5:1.

3,4-Hydroxypyridinone lassen sich, wie in Schema 1-5 gezeigt, ausgehend von Maltol darstellen. Dabei handelt es sich um die älteste Methode ein Hydroxypyron durch Aminolyse in das entsprechende Hydroxypyridinon zu überführen.<sup>[22]</sup> Das Produkt 1,2-Dimethyl-3-hydroxypyridin-4-on, auch bekannt unter dem Namen Deferipron, L1 oder CP20, lässt sich entweder einstufig, direkt aus Maltol und Methylamin, oder in drei Stufen, über eine intermediäre Benzylschützung der Hydroxylgruppe, Reaktion mit Methylamin und abschließender Entschützung durch eine reduktive Entfernung der Benzylschutzgruppe, darstellen. Schlüsselschritt ist in beiden Fällen



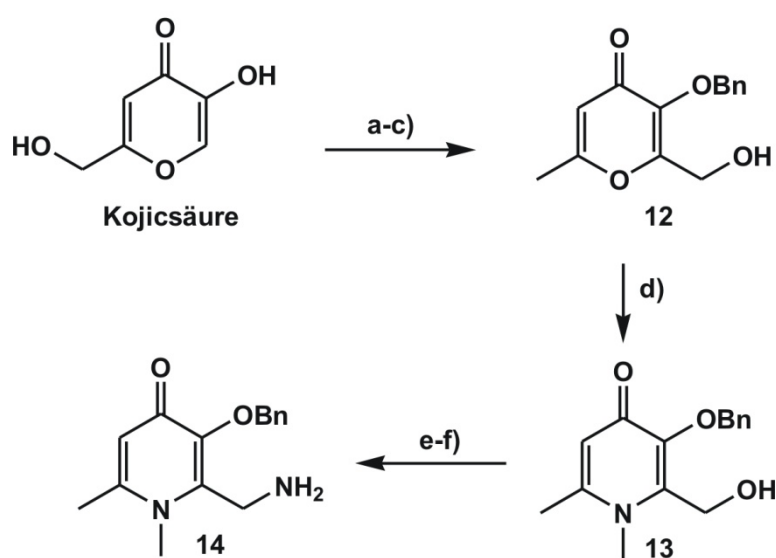
**Schema 1-5:** Die Darstellung von Deferipron erfolgt entweder einstufig aus Maltol und Methylamin oder in drei Stufen, über eine intermediäre Benzylschützung der Hydroxylgruppe, Reaktion mit Methylamin und abschließender Entschützung durch reduktive Entfernung der Benzylschutzgruppe.

eine Aminolyse des vinylogon Lactons. Verläuft die dreistufige Synthese mit einer Gesamtausbeute von 68%,<sup>[17]</sup> kann man im Vergleich bei einer Direktsynthese zwar Stufen einsparen, muss dabei aber erhebliche Ausbeuteverluste in Kauf nehmen (25% Ausbeute für die Direktsynthese).<sup>[23]</sup>

Interessanter sind jedoch Hydroxypyridinone, die eine Vernetzung zu einem größeren Liganden ermöglichen und so den Chelateffekt größtmöglich ausnutzen können. Dazu ist eine zusätzliche Ligationsstelle im Molekül von Nöten.



Diese kann u.a. entweder am Stickstoff oder an der 2-Position eingeführt werden. Die Einführung einer Ligationsstelle am Stickstoff kann nach der Methode von Harris durch die Verwendung verschiedener funktionalisierter Amine bei der Aminolyse des vinylogenen Lactons erreicht werden. Auf diesem Weg lässt sich u.a. auch der Aminosäurebaustein Mimosin, ein Alanin-substituierter 3,4-HOPO, darstellen.<sup>[24]</sup> Die Variation an Position 2 gestaltet sich hingegen schwieriger und ist ausgehend von Kojicsäure in Schema 1-6 gezeigt.<sup>[25]</sup> Kojicsäure wird zunächst



in einer zweistufigen Sequenz in Allomaltol umgewandelt,<sup>[1]</sup> das dann analog einer Aldolkondensation in  $\alpha$ -Position zur Hydroxylgruppe funktionalisiert wird. Durch Benzylschätzung der 3-Hydroxygruppe gelangt man zum Allomaltolderivat **12**,

**Schema 1-6: Synthese des geschützten 2-Amino-3,4-HOPO Derivats 14** ausgehend von Kojicsäure. a) i:  $\text{SOCl}_2$  ii:  $\text{Zn}/\text{HCl}$  73% über zwei Stufen; b)  $\text{HCHO}$ , 82%; c)  $\text{BnBr}$  80%; d) i: 3,4-Dihydropyran, ii: Methylamin, iii:  $\text{HCl}$ , 83% über drei Stufen; e) Phtalimid,  $\text{PPh}_3$ , DEAD, 80%; f) Hydrazin, 92%.

welches sich mit der intermediären Schätzung der primären Hydroxylgruppe und anschließende Reaktion mit

Methylamin in den Pyridinonbaustein **13** umwandeln lässt. Die Ligation mit einem Gerüstmolekül könnte bereits auf der Stufe des Alkohols **13** erfolgen. Eine weitere Umwandlung in das freie Amin **14** ist über ein Phtalimidintermediat und dessen Umsetzung mit Hydrazin, der Ing-Manske-Variante der Gabriel-Synthese, möglich.<sup>[25]</sup> Dieses lässt sich nun z.B. über die Knüpfung einer Amidbindung an ein Gerüstmolekül anbringen.

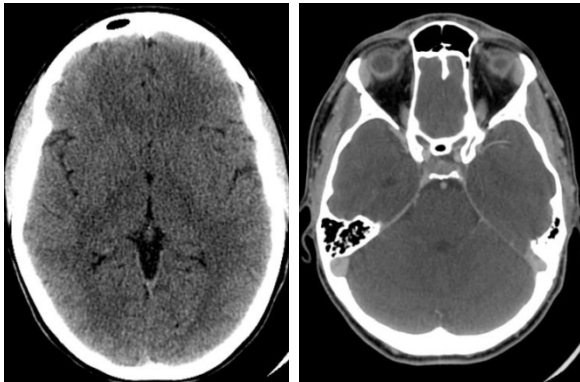
In der Literatur werden viele weitere verschiedene HOPO-Systeme beschrieben, die sich meist durch die verwendeten Linker und Gerüstmoleküle unterscheiden. Die Möglichkeiten, die sich durch die Derivatisierung direkt am HOPO-Grundkörper ergeben, werden hingegen kaum in Betracht gezogen.

### 1.1.3 Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie

Innerhalb der letzten Jahrzehnte hat sich die Magnetresonanztomographie (MRT) zu einer der wichtigsten Techniken in der diagnostisch-klinischen Medizin und der biomedizinischen

Forschung entwickelt, die dreidimensional Bilder von Weichgewebe liefert, ohne den Körper ionisierender Strahlung auszusetzen.<sup>[26]</sup> 2003 wurde der Nobelpreis für Physiologie und Medizin zu gleichen Teilen an Paul C. Lauterbur und Sir Peter Mansfield, für ihre Entdeckungen in Bezug auf die MRT vergeben.

Wesentliche Grundlage für den in Abbildung 1-5 gezeigten Bildkontrast sind unterschiedliche Relaxationszeiten verschiedener Gewebearten auf Grund ihrer unterschiedlichen Protonendichte. Der Unterschied in der Wasserprotonendichte der verschiedenen Medien ist jedoch relativ gering, der Kontrast kann aber durch die Verabreichung von Kontrastmitteln erhöht werden. Diese bestehen aus paramagnetischen Metallionen und Verstärken den Kontrast des MRT-Bildes, indem sie sich in einem bestimmten Gewebe anreichern und die Relaxationsgeschwindigkeit der Wasserprotonen in der unmittelbaren Umgebung dieses Gewebes erhöhen.<sup>[27]</sup>



**Abbildung 1-5: MRT Aufnahme eines Gehirns links ohne und rechts mit Kontrastmittel.**

Erstmals erfolgreich eingesetzt wurden Mangan(II)-Salze, mit deren Hilfe sich Gewebe im Tierversuch unterscheiden ließ.<sup>[28]</sup> Seit diesen frühen Experimenten hat sich Gadolinium(III) zum meistverwendeten Metall in paramagnetischen Kontrastmitteln entwickelt.  $Gd^{3+}$ -Verbindungen sind seit 1998 als Kontrastmittel zugelassen und auch heute noch in der klinischen Diagnostik weiter verbreitet als  $Mn^{2+}$ -basierende Systeme oder Eisenoxidpartikel.<sup>[27, 29]</sup> Sieben

ungepaarte Elektronen und die relativ lange elektronische Relaxationszeit machen das Lanthanoid zu einem effizienten Protonenrelaxationsagens. Voraussetzung für ein gutes Kontrastmittel ist, dass die Substanz eine möglichst hohe Relaxivität besitzt, um eine möglichst gute Auflösung der MRT-Aufnahmen zu erreichen. Die Salze können jedoch auf Grund ihrer unvorteilhaften Bioverteilung und ihrer hohen Toxizität nicht direkt als Kontrastmittel verwendet werden. Die  $LD_{50}$  für freies  $Gd^{3+}$  in Mäusen beträgt 0.2 mmol/kg, so dass stabile Chelatkomplexe verabreicht werden müssen, um die Freisetzung der Metallionen *in vivo* zu verhindern.<sup>[30]</sup> Daher bleibt die Entwicklung von Liganden für stark relaxierende Verbindungen in Bildgebungsverfahren ein lohnendes Ziel.<sup>[31]</sup>

Die Grundlagen der Relaxation in Anwesenheit von paramagnetischen Substanzen wurden von Bloembergen, Solomon und Anderen entwickelt.<sup>[32-36]</sup> Grundsätzlich geht es darum, dass  $Gd^{3+}$ -Komplexe die Relaxationsraten der Lösungsmittelkerne longitudinal ( $1/T_1$ ) und transversal

( $1/T_2$ ) erhöhen. Die paramagnetische Relaxation der Wassermoleküle entsteht durch Dipol-Dipol-Interaktion zwischen dem Kernspin und dem Wechselfeld des MRT-Geräts, verursacht durch die ungepaarten Elektronen. Das magnetische Feld um das paramagnetische Zentrum verschwindet mit zunehmendem Abstand. Darum ist es entscheidend, die Protonen in unmittelbare Nähe des Metallions zu bringen. Am Beispiel des in Abbildung 1-6 schematisch dargestellten Gadolinium(III)-Komplexes bedeutet dies, die Wassermoleküle in die erste Koordinationsphäre des Metallions zu bringen. Diese, in der inneren Sphäre befindlichen, Wassermoleküle tauschen mit den umliegenden Wassermolekülen aus und geben so den paramagnetischen Effekt weiter. Die in der äußeren Sphäre befindenden Wassermoleküle erfahren durch Diffusion auch den Einfluss des paramagnetischen Effekts. Dieser Beitrag ist zumeist jedoch relativ gering und wird in der Betrachtung vernachlässigt.

Abbildung 1-6 stellt die wichtigen Faktoren, welche die Protonenrelaxivität  $r_1$  beeinflussen, schematisch dar. Gezeigt ist ein Wassermolekül in der inneren Sphäre, d.h.  $q = 1$ , sowie der Wechsel von angeregten zu relaxierten Wasserprotonen bedingt durch Koordination mit dem Metall und quantifiziert durch die Wasseraustauschrate  $1/\tau_m$ . Des Weiteren ist die Taumelbewegung des Komplexes dargestellt, charakterisiert durch die Rotationskorrelationszeit  $\tau_r$ .

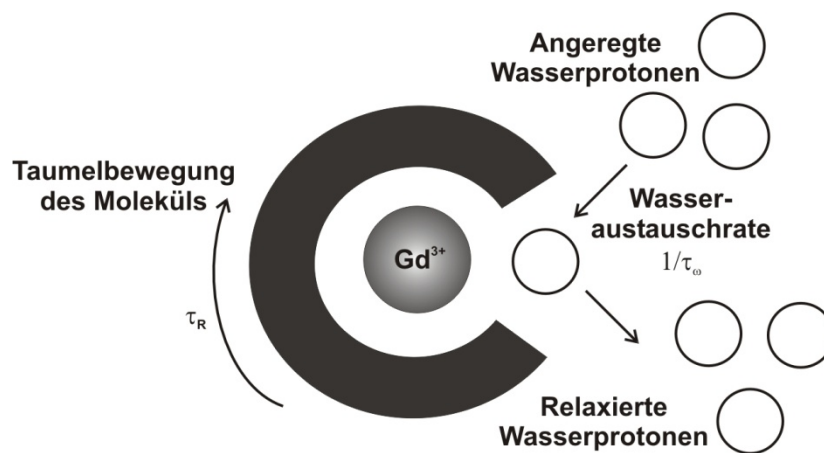


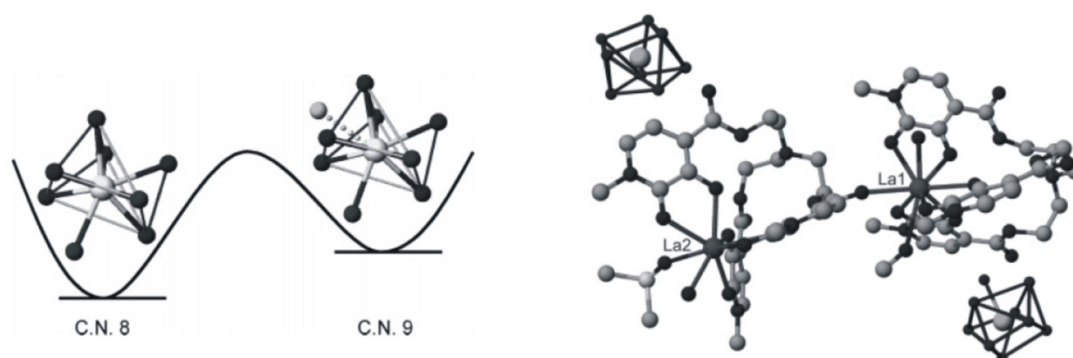
Abbildung 1-6: Schematische Darstellung eines Gadoliniumchelats mit einem in der inneren Sphäre koordinierten Wassermolekül und entscheidenden Faktoren, die die Protonenrelaxivität  $r_1$  beeinflussen.  $\tau_r$  entspricht der Rotationskorrelationszeit,  $\tau_m$  der Verweilzeit des Wassers. Adaptiert nach Lit.<sup>[37]</sup>

Die Relaxivität der in der inneren Sphäre befindlichen Wassermoleküle  $r_1^{IS}$  lässt sich durch Gleichung 1-1 wie folgt beschreiben:

$$r_1^{IS} = \frac{q/[H_2O]}{[T_{1m} + \tau_m]}$$

Gleichung 1-1: Relaxivität  $r_1^{IS}$  der in der inneren Sphäre befindlichen Wassermoleküle:  $T_{1m} = T_1$  der Wassermoleküle in der inneren Sphäre;  $[H_2O]$  = Konzentration der Wassermoleküle in mM,  $q$  = Anzahl der Wassermoleküle in der inneren Sphäre,  $\tau_m$ =Verweilzeit.

Theoretische Studien haben ergeben, dass es möglich sein sollte, eine Relaxivität von  $r_1 = 100\text{--}200\text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$  pro Gadoliniumion zu erreichen. Der Gadoliniumkomplex der 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure  $[\text{Gd}(\text{DOTA})(\text{H}_2\text{O})]^-$  als gängiges MRT-Kontrastmittel besitzt zum Vergleich lediglich eine Relaxivität von  $r_1 = 4.74\text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ . Gründe für die vergleichsweise geringe Relaxivität liegen u.a. in den nicht optimalen Rotationskorrelationszeiten ( $\tau_r \sim 10^{10}\text{ s}$ ) und Wasseraustauschraten ( $1/\tau_w \sim 10^6\text{ s}^{-1}$ ). Aus Gleichung 1-1 ist deutlich zu erkennen, dass sich die Relaxivität entweder durch eine Erhöhung von  $q$  oder durch eine Erniedrigung von  $T_{1m}$  oder  $\tau_m$  verbessern lässt. Die Erhöhung von  $q$  gestaltet sich durch die hohen Ansprüche an die Stabilität der Gadoliniumchelate als große Herausforderung; einerseits werden stark komplexierende Liganden benötigt, um kein  $\text{Gd}^{3+}$  im Körper freizusetzen, andererseits werden freie Koordinationsstellen für Wasser benötigt, um den gewünschten Effekt der Kontrastverstärkung zu erzielen. Typischerweise wird der Komplex thermodynamisch instabiler, je mehr Koordinationsstellen dem Wasser zur Verfügung stehen. Zusätzlich gibt man so auch anderen Liganden zunehmend die Möglichkeit, an das Zentralatom zu koordinieren und so wiederum die Relaxivität herabzusetzen. Raymond *et al.* ist es mit den Hydroxypyridinonliganden gelungen, stabile  $q = 2$  Komplexe zu bilden, die resistent gegen die Koordination weiterer Anionen sind.<sup>[37]</sup> Außerdem zeigen die Hydroxypyridinonkomplexe eine sehr hohe Wasseraustauschrate, u.a. als Konsequenz der Erhöhung von  $q$ . Raymond *et al.* vermuten, dass der Wasseraustausch über einen assoziativen Mechanismus verläuft, bei dem der achtfach koordinierte Komplex und das neunfach koordinierte Intermediat sich energetisch sehr ähnlich sind und so leicht ineinander übergehen können. Gestützt wird diese Vermutung u.a. von der Kristallstruktur von  $\text{La}[\text{TREN-Me-3,2-HOPO}]$ , bei dem drei HOPOs über *tris*-(2-Aminoethyl)-amin (TREN) verknüpft sind. Die Einheitszelle besteht aus einem Dimer mit je einem acht- und einem neunfach koordiniertem Lanthan.<sup>[39]</sup> Beides ist in Abbildung 1-7 verdeutlicht.



**Abbildung 1-7:** links: Vorgeschlagener Mechanismus des Wasseraustauschs für  $q = 2$  bei HOPO-basierten Komplexen.<sup>[38]</sup> Rechts: Ausschnitt aus der Kristallstruktur von  $\text{La}[\text{TREN-Me-3,2-HOPO}]$ . La1 ist neunfach koordiniert mit der Struktur eines einfach überdachten quadratischen Antiprismas, während La2 als quadratisches Antiprisma achtfach koordiniert vorliegt.<sup>[39]</sup>

Ein weiterer Vorteil der von Raymond *et al.* entwickelten Komplexe ist ihre Größe im Vergleich zum Komplex des Gadoliniums mit Diethylentriaminpentaessigsäure (Gd-DTPA), besser bekannt unter dem Handelsnamen Magnevist®. (Magnevist® wurde 1988 als erstes Kontrastmittel von der Schering AG zugelassen und zählt auch 2008 mit 241 Mio € zu den umsatzstärksten Präparaten von Bayer Health Care).<sup>[40]</sup> Bei zunehmender Größe der Liganden wird die Taumelbewegung des Moleküls verlangsamt und so die Relaxivität erhöht. Wechselt man bei der verbrückenden Einheit von TREN zu Triazacyclononan (TACN) lässt sich für  $q$  sogar ein Wert von drei erreichen.<sup>[41]</sup> Die gemessenen Relaxivitäten sind zum besseren Vergleich in Tabelle 1-2 zusammengefasst.

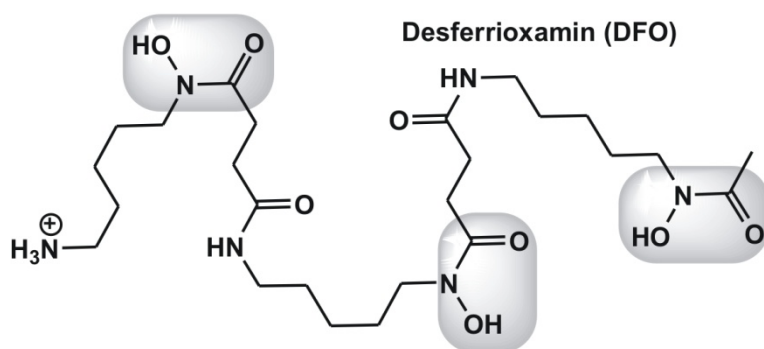
**Tabelle 1-2: Vergleich der Relaxivität  $r1$  und der Anzahl der direkt gebundenen Wassermoleküle  $q$  für zwei unterschiedlich verbrückte HOPO-Systeme mit dem in der Klinik verwendeten Gd-DTPA bekannt unter dem Namen Magnevist®.**

	Relaxivität $r1$	Anzahl direkt gebundener Wassermoleküle $q$
Gd[TACN-Me-3,2-HOPO] <sup>[41]</sup>	13.1 mM <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>	3
Gd[TREN-Me-3,2-HOPO] <sup>[6]</sup>	10.5 mM <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>	2
Gd-DTPA <sup>[27]</sup>	4.3 mM <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>	1

Die in Sachen Relaxivität durch die Verwendung von Hydroxypyridinonliganden erzielten Verbesserungen sind in der oben gezeigten Tabelle deutlich zu erkennen, allerdings bleibt nach oben weiterhin viel Raum für Verbesserung, da man noch immer weit entfernt von der theoretisch erreichbaren Relaxivität liegt. Mit der Ligation von HOPO-Derivaten an Peptide oder Proteine bekäme man die dazu nötigen Bausteine, deren Gewebeselektivität sich durch das verwendete Peptid steuern lassen sollte und deren feste Gadoliniumbindung durch die angebrachte HOPO-Einheit gewährleistet werden sollte.

#### 1.1.4 Medikamente gegen Eisenüberladung

Die Selbstregulierung der Metallionenkonzentration ist ein gut eingespielter Prozess in gesunden Lebewesen.<sup>[42]</sup> Diese Selbstregulierungsprozesse können jedoch durch angeborene oder erworbene Krankheiten sowie Alterung gestört werden. So tritt beispielsweise bei den Erbkrankheiten Hämochromatose und  $\beta$ -Thalassämie eine Überladung des Bluts mit Eisen auf.<sup>[43, 44]</sup> Die hohe Redoxaktivität des Eisens macht es bereits in fünffach erhöhter Konzentration toxisch.<sup>[45]</sup> Eisen selbst ist ein Spurenelement in allen Säugetieren und vielen anderen Organismen. Je nach Oxidationsstufe ist es zur Aufnahme oder Abgabe von Elektronen fähig, nötig beispielsweise beim Sauerstofftransport, wie in Hämoglobin oder Myoglobin, sowie in vielen anderen Redoxenzymen.<sup>[43]</sup> In beiden anfangs genannten Erbkrankheiten reichert sich



**Abbildung 1-8: Struktur von Desferrioxamin. Grau gekennzeichnet sind die drei Hydroxamatgruppen, die DFO zu einem hexadentaten Liganden machen.**

überschüssiges Eisen in Herz, Leber, Bauspeicheldrüse und anderen Organen an, woraus Langzeitfolgen wie Fibrose, Diabetis oder Herzerkrankungen resultieren, da der menschliche Körper nicht in der Lage ist, überschüssiges Eisen auszuschcheiden.<sup>[46]</sup> Um diese fortschreitende

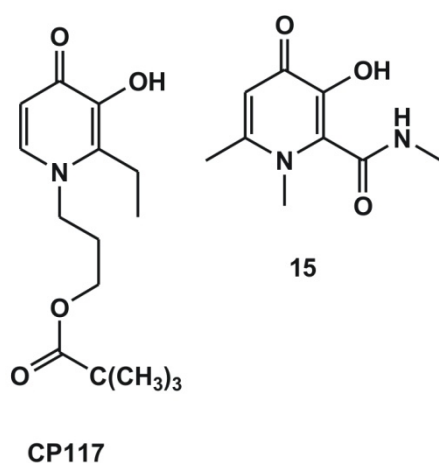
Schädigung zu verhindern, ist es nötig, das Eisen durch entsprechende Liganden zu passivieren und/oder zu mobilisieren.<sup>[47]</sup> Wichtig für die Eisenbindung in biologischem Milieu ist die extrem schlechte Löslichkeit des Eisenhydroxids ( $K \sim 10^{-38}$ ) bei physiologischem pH.<sup>[48]</sup> Aus diesem Grund ist eine starke Bindung des Eisens durch den Liganden nötig, um so die Hydrolyse des Komplexes und die Niederschlagsbildung zu verhindern. Das in Abbildung 1-8 gezeigte Desferrioxamin (DFO) wird schon lange zur Behandlung von Eisenüberschüssen eingesetzt. Der limitierende Faktor besteht jedoch darin, dass es oral verabreicht inaktiv ist und nur dann ausreichend wirksam ist, wenn es entweder subkutan oder intravenös über eine Dauer von 8-12 h für 5-7 Tage die Woche verabreicht wird.<sup>[49]</sup>

Die drei Hauptparameter, die die Diffusion durch biologische Membranen beeinflussen, sind das Molekulargewicht, die Lipophilie und die Nettoladung. Lipinski *et al.* haben vier Kriterien zusammengestellt,<sup>[50]</sup> um die Membrandurchlässigkeit von Wirkstoffen vorherzusagen. Da alle Ausschlusskriterien fünf oder ein Vielfaches davon enthalten, wurden diese Parameter unter dem Namen Lipinskis *rule of five* zur leichteren Einprägung bekannt. Eine schlechte Aufnahme ist laut diesen Kriterien wahrscheinlich, wenn das Molekulargewicht über 500 g/mol liegt, der Verteilungskoeffizient logP größer fünf ist sowie mehr als 5 Wasserstoffbrücken-Donoren (Summe der OH- und NH-Gruppen) und mehr als 10 Wasserstoffbrücken-Akzeptoren (Summe der O und N Atome) im Molekül vorhanden sind. Wendet man diese Richtlinien auf DFO an, wird deutlich warum DFO und seine Prodrugs oral nicht verfügbar sind. Hydroxypyridinonbausteine, wie das bereits in Schema 1-5 gezeigte Deferipron, hingegen erlangten zunehmend an Bedeutung, da sie als zweiwertiger Ligand auf Grund der besseren Übereinstimmung mit den Lipinski-Parametern oral verfügbar sind. Tabelle 1-3 fasst die Lipinski-Parameter zusammen und wendet sie zur Verdeutlichung auf Desferrioxamin und Deferipron an.

**Tabelle 1-3: Lipinski-Richtlinien für die Membrandurchlässigkeit von Wirkstoffen und die entsprechenden Parameter der zur Therapie eingesetzten Wirkstoffe Desferrioxamin und Deferipron.**

	MW	logP	H-Brücken Donoren	H-Brücken Akzeptoren
Lipinski Parameter	$\leq 500$	$<5$	$\leq 5$	$\leq 10$
Desferrioxamin	560	$<1$	6	14
Deferipron	196	-1.36	1	3

Erste klinische Studien mit Deferipron waren sehr erfolgversprechend, allerdings wurden bei einigen Patienten Langzeitfolgen, beispielsweise Leberschäden, festgestellt.<sup>[51]</sup> Nichtsdestotrotz kommt Deferipron in vielen Ländern zum Einsatz. Oft wird es in der Therapie in Kombination mit Desferrioxamin eingesetzt, da sich so die Dosierung des DFO erniedrigen lässt.<sup>[52]</sup>



**Abbildung 1-9: Zweite Generation von Wirkstoffen gegen Eisenüberladung. links: CP117, rechts: 1,6-Dimethyl-3-hydroxypyridin-4-on-2-carboxy-(N-methyl)-amido-Ligand.**

Ein Ansatz um die Eigenschaften des Deferipron zu verbessern, ist die Erhöhung der Hydrophobizität der HOPO-Liganden, um so die Aufnahme zu erleichtern. Beispielhaft für diese zweite Generation an HOPO-Ligand seien die in Abbildung 1-9 gezeigten CP117,<sup>[49]</sup> ein Esterderivat, von dem *in vivo* geringere Biotransformationen erwartet wird, und 2-N-Methylamido-3,4-HOPO (**15**) genannt.

Letzteres zeigt verglichen mit Deferipron eine deutlich gesteigerte Eisen(III) Affinität basierend auf dem  $pFe^{3+}$ -Werten (Steigerung von 19.4 auf 21.7).<sup>[53]</sup>

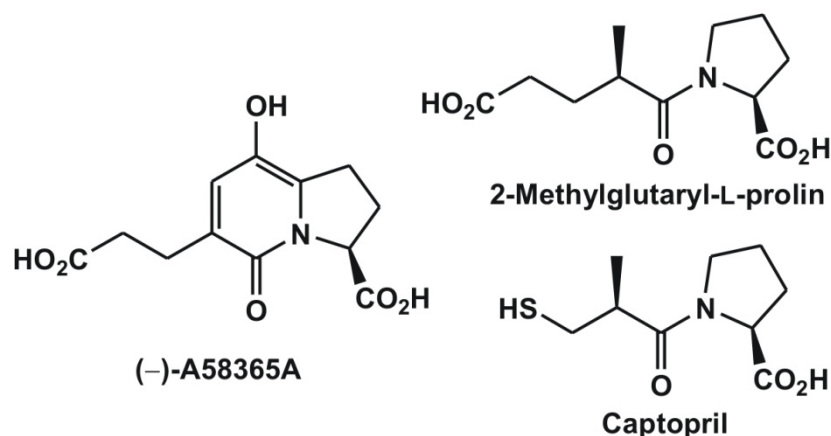
Wie im Bereich der Kontrastmittel, ist auch im Falle der Liganden für die Behandlung von Eisenüberfluss noch viel Raum für Verbesserung, so dass Hydroxypyridinone ein interessantes und lohnenswertes Synthesziel darstellen.

## 1.2 Der ACE-Hemmer (–)-A58365A

Bei (–)-A58365A handelt es sich um einen Inhibitor des *angiotensin-converting-enzymes* (ACE), der 1985 von O'Connor und Somers aus *Streptomyces chromofuscus* isoliert wurde.<sup>[54, 55]</sup> Die Struktur der Verbindung ließ sich mit Hilfe von NMR-Daten und der Kristallstruktur eines dimethylierten Derivats bestimmen.<sup>[56]</sup> Durch die enge Verwandtschaft mit 2-Methylglutaryl-L-



Prolin, einer Schlüsselkomponente bei der Entdeckung des Captopril, ist die starke inhibitorische Wirkung auf ACE nicht verwunderlich. Captopril ist ein Arzneistoff zur Behandlung von Bluthochdruck und gilt als Leitstruktur der Klasse der ACE-Hemmer. Bei (-)-A58365A handelt es sich strukturell um ein konformationell eingeschränktes Derivat des 2-Methylglutaryl-L-Prolins.<sup>[57-59]</sup> Die drei erwähnten Verbindungen sind zum Vergleich in Abbildung 1-10 gezeigt. Essenziell für die Wirkung der ACE-Hemmer ist ihre Koordination an das  $Zn^{2+}$ -Ion in der Bindungstasche des ACEs.<sup>[59]</sup>



**Abbildung 1-10:** Der aus dem Gärtschlamm von *Streptomyces chromofuscus* isolierte ACE-Inhibitor (-)-A58365A bildet ein konformationell eingeschränktes Analogon von 2-Methylglutaryl-L-prolin, einem wichtigen Vertreter in den Struktur-Aktivitätsstudien, die zur Entdeckung von Captopril geführt haben.

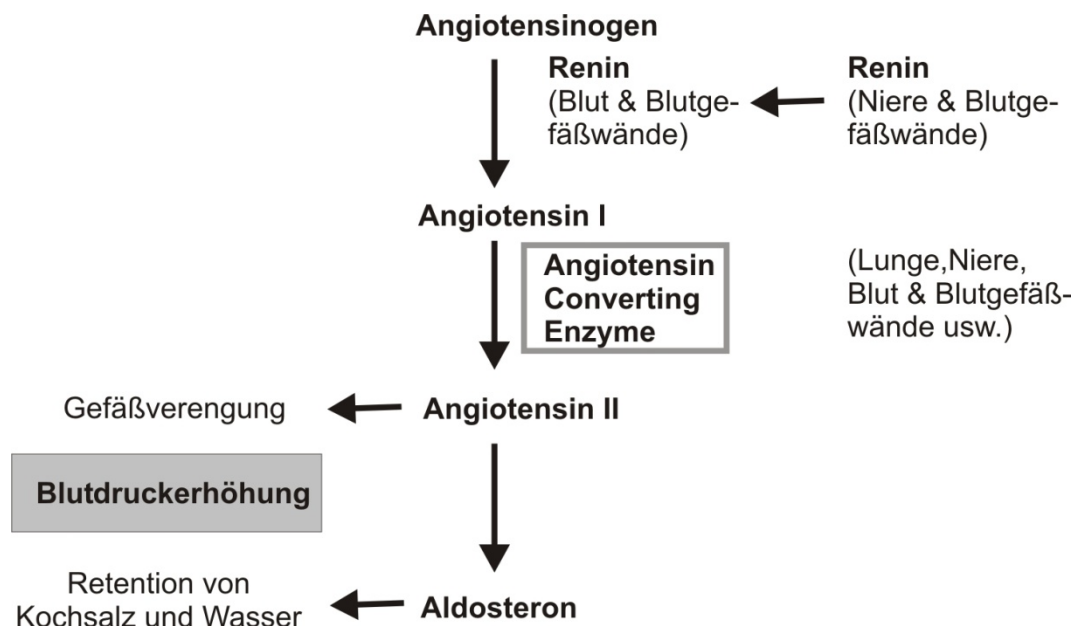
Das ACE ist ein wichtiger Bestandteil des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), das für den Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt des Körpers, sowie die Regulation des Blutdrucks verantwortlich gemacht wird. Aktiviert wird das RAAS (Abbildung 1-11) durch Elektrolytverschiebung

sowie Druck oder Volumenbelastung des Herz-Kreislaufsystems, wobei es zu einer vermehrten Freisetzung von Renin in der Niere kommt.<sup>[60]</sup> Das Enzym Renin spaltet nun aus dem in der Leber gebildeten Angiotensinogen das Dekapeptid Angiotensin I (AT I) ab, welches vom ACE durch Abspaltung der C-terminalen Histidylleucineinheit zum Octapeptid Angiotensin II (AT II) abgebaut wird. AT II bewirkt in der Nebennierenrinde eine vermehrte Freisetzung des Steroidhormons Aldosteron, das zusammen mit AT II die biologisch aktiven Verbindungen im RAAS bildet. So bewirkt AT II sowohl direkt, als auch indirekt über eine Stimulierung des Sympathikus und des Vasopressins, eine Gefäßverengung und folglich eine Erhöhung des Blutdrucks. Aldosteron fördert in den Nieren den Rücktransport von Kochsalz und Wasser vom Urin in den Blutkreislauf. Dadurch wird nicht nur die Durchblutung der Niere in kritischen Situationen erhalten, sondern auch einem Flüssigkeitsverlust entgegengesteuert.

Dem blutdrucksteigernden RAAS steht mit dem Enzym Kallikrein, welches Bradykinin aus Kininogen freisetzt, ein blutdrucksenkendes System gegenüber. Die Freisetzung von Bradykinin führt zu einer Gefäßerweiterung und somit zur Blutdrucksenkung. Das ACE kann auch in dieses

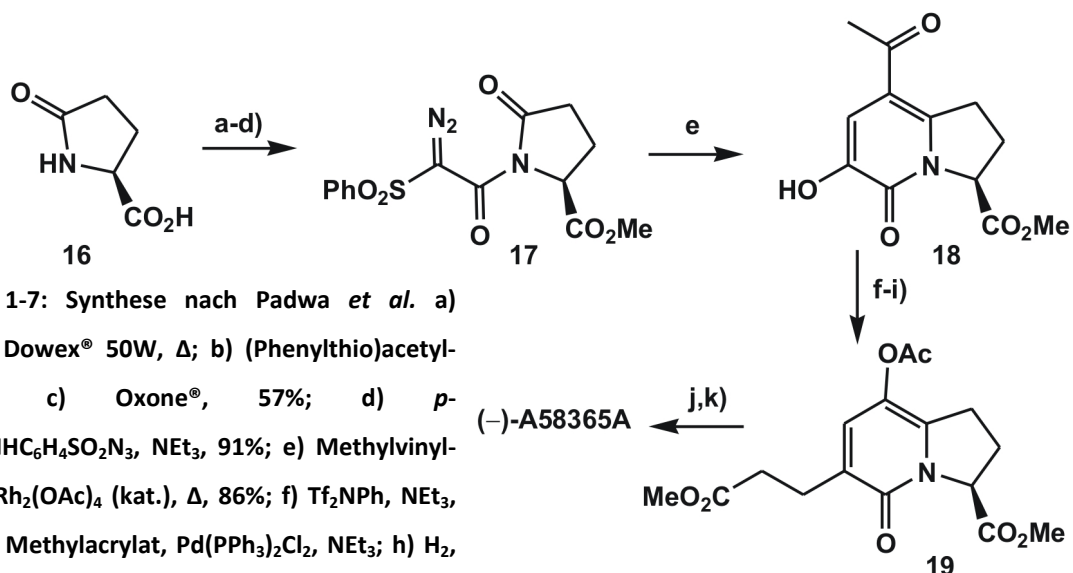


System eingreifen, indem es Bradykinin in inaktive Proteinfragmente hydrolysiert und seine Wirkung somit aufhebt.<sup>[59]</sup> Durch die Hemmung des ACEs wird die Umsetzung von AT I zu AT II unterbunden, sowie der Zerstörung von Bradykinin vorgebeugt, was eine Blutdrucksenkung zur Folge hat.



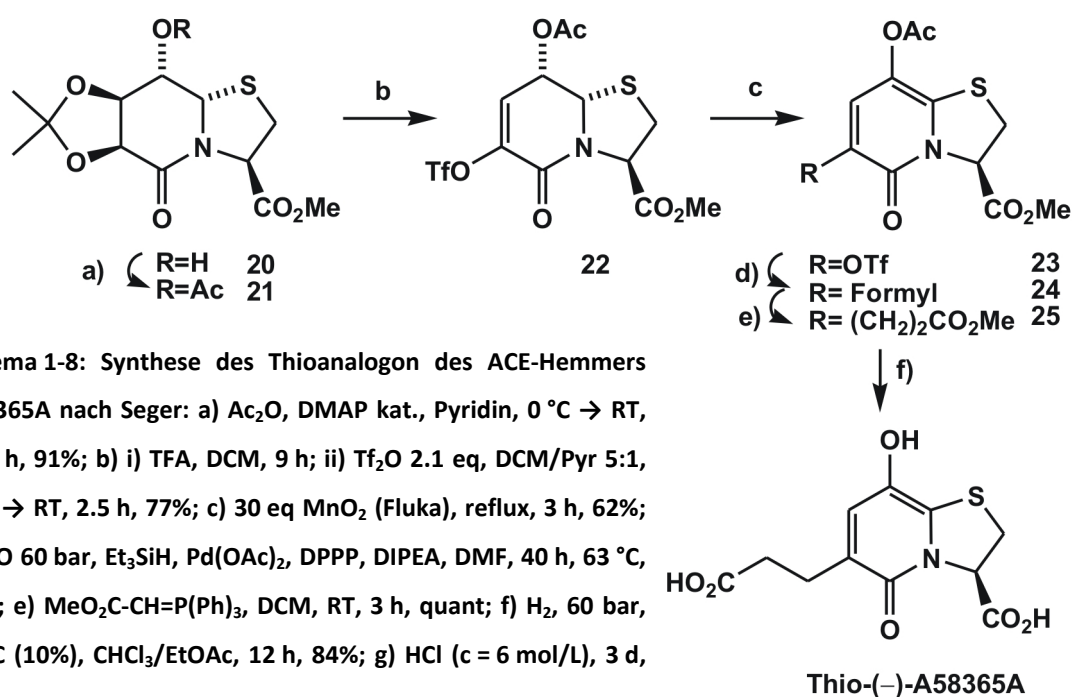
**Abbildung 1-11: Schematische Darstellung des menschlichen Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems nach Ondetti und Cushman.<sup>[61]</sup> Die Gefäßverengung zusammen mit der Zunahme des Blutvolumens führt zu einer Blutdruckerhöhung. ACE-Hemmer konkurrieren kompetitiv mit dem AT I um das aktive Zentrum des ACEs.**

Die Totalsynthese des ACE-Hemmers (–)-A58365A wurde von diversen Arbeitsgruppen beschrieben. Die erste Synthese erfolgte 1989 von Danishefsky und Fang,<sup>[62]</sup> gefolgt von Möller und Wong,<sup>[63, 64]</sup> deren Synthese von Clive *et al.*<sup>[65]</sup> modifiziert wurde. Die beste Synthese gelang bisher Reichelt, Bur und Martin mit einer Gesamtausbeute von 37%.<sup>[66]</sup> An dieser Stelle soll, in Anknüpfung an die bereits beschriebenen Hydroxypyridinonbausteine, jedoch nur die von Padwa *et al.* in Schema 1-7 gezeigte Synthese betrachtet werden, da diese von Pyroglutaminsäure (**16**) ausgehend, über ein eben solches Hydroxypyridinon (**18**) verläuft.<sup>[67, 68]</sup> Den HOPO-Baustein **18** synthetisierten sie durch eine [3+2]-Zykloaddition einer Isomünchonzwischenstufe **17** mit Methylvinylketon. Die Einführung der C<sub>3</sub>-Kette erfolgte durch eine Heck-Reaktion des triflierten Hydroxypyridinons, gefolgt von der Reduktion der Doppelbindung. Nach der oxidativen Einführung der Hydroxylgruppe durch eine Baeyer-Villiger-Oxidation (→**19**) erfolgte abschließend die Umesterung der beiden Methylester zu Benzylestern mit Oteras-Katalysator und die Freisetzung der Säure, durch hydrogenolytische Spaltung der Benzylester.



Schema 1-7: Synthese nach Padwa *et al.* a) MeOH, Dowex® 50W,  $\Delta$ ; b) (Phenylthio)acetylchlorid; c) Oxone®, 57%; d) *p*-CH<sub>3</sub>CONHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, NEt<sub>3</sub>, 91%; e) Methylvinylketon, Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (kat.),  $\Delta$ , 86%; f) Tf<sub>2</sub>NPh, NEt<sub>3</sub>, 94%; g) Methylacrylat, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, NEt<sub>3</sub>; h) H<sub>2</sub>, Pd/C, CHCl<sub>3</sub>, quant.; i) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, TFA, 96%; j) Oteras Katalysator, BnOH,  $\Delta$ , 98%; k) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH.

Die von Seger entwickelte und Schema 1-8 gezeigte Synthese des Thio-Analogons des (-)-A58365A verläuft ebenfalls über eine Hydroxypyridinonzwischenstufe (**23**).<sup>[69]</sup> Ausgehend vom Isopropyliden-geschützten Thiazolidinlactam **20** lässt sich die freie Hydroxylgruppe als Acetat schützen ( $\rightarrow$ **21**). Nach Abspaltung der Isopropylidengruppe lässt sich mit Tf<sub>2</sub>O das Enoltriflat **22** und schließlich durch Oxidation mit aktiviertem Braunstein das aktivierte Hydroxypyridinon **23** generieren. Der durch eine Hydroformylierung erzeugte Aldehyd **24** diente in einer Wittig-Reaktion und anschließender Hydrierung der Doppelbindung zum Aufbau der C<sub>3</sub>-Kette ( $\rightarrow$ **25**). Die saure Esterhydrolyse der beiden Methylester und der Acetylschutzgruppe lieferte Thio-(-)-A58365A.

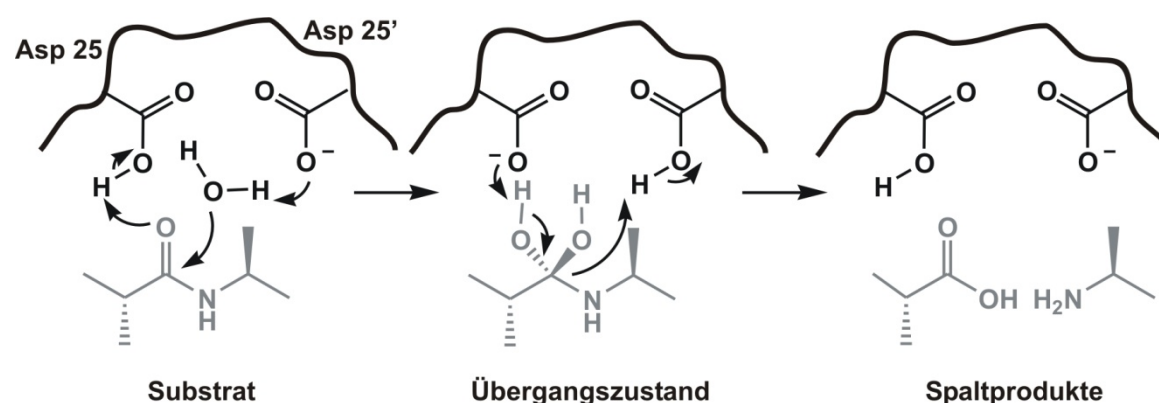


Schema 1-8: Synthese des Thioanalogon des ACE-Hemmers A58365A nach Seger: a) Ac<sub>2</sub>O, DMAP kat., Pyridin, 0 °C  $\rightarrow$  RT, 2.75 h, 91%; b) i) TFA, DCM, 9 h; ii) Tf<sub>2</sub>O 2.1 eq, DCM/Pyr 5:1, 0 °C  $\rightarrow$  RT, 2.5 h, 77%; c) 30 eq MnO<sub>2</sub> (Fluka), reflux, 3 h, 62%; d) CO 60 bar, Et<sub>3</sub>SiH, Pd(OAc)<sub>2</sub>, DPPP, DIPEA, DMF, 40 h, 63 °C, 84%; e) MeO<sub>2</sub>C-CH=P(Ph)<sub>3</sub>, DCM, RT, 3 h, quant.; f) H<sub>2</sub>, 60 bar, Pd/C (10%), CHCl<sub>3</sub>/EtOAc, 12 h, 84%; g) HCl (c = 6 mol/L), 3 d, 90%.

## 1.3 Peptidmimetika als Proteaseinhibitoren

### 1.3.1 Konzept der Proteaseinhibitoren

Peptidmimetika sind Verbindungen, die die Struktur von Peptiden nachahmen und dadurch mit den spezifischen Bindungsstellen der Proteine (Enzyme oder Hormonrezeptoren) reagieren können. Vorteil der Mimetika ist, dass sie enzymatisch schlechter abbaubar und in der Regel besser oral verfügbar sind.<sup>[70]</sup> Ein wichtiger Anwendungsbereich für Peptidmimetika ist die Enzyminhibition von Proteasen, wie z.B. die in Kapitel 1.2 gezeigte Inhibierung der Metalloprotease ACE, oder der im Folgenden beschriebenen Aspartylproteasen.<sup>[71]</sup> Der katalytische Mechanismus der Aspartylproteasen ist in Abbildung 1-12 am Beispiel der HIV-Protease gezeigt. Bei der HIV-Protease handelt es sich um ein Homodimer, in dessen aktivem Zentrum zwei Asparaginsäurereste an der Spaltung der Peptidbindung von Polypeptiden beteiligt sind. Jede Kette des Homodimers steuert ein für die Katalyse nötiges Aspartat (Asp25 bzw. Asp25') bei.

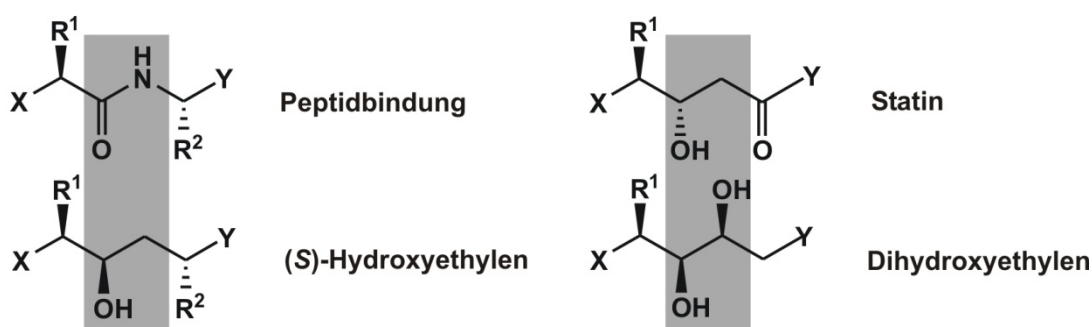


**Abbildung 1-12:** Der katalytische Mechanismus der HIV-Aspartylprotease verläuft über einen nukleophilen Angriff eines Wassermoleküls auf die zu spaltende Peptidbindung. Dabei erhöht ein Aspartat die Elektrophilie des Carbonylkohlenstoffs durch eine Wasserstoffbrücke, das Zweite polarisiert das Wassermolekül und fixiert dieses im Raum. Der intermediär auftretende tetraedrische Übergangszustand zerfällt unter Ausbildung einer freien Säure und einer Aminfunktion.

Mechanistisch handelt es sich dabei um einen nukleophilen Angriff eines Wassermoleküls auf die zu spaltende Peptidbindung. Zu Beginn des Katalysezykluses liegen die beiden Aspartate in unterschiedlichen Protonierungszuständen vor, induziert durch die Bindung des unsymmetrischen Peptidsubstrats. Das deprotoniert vorliegende Aspartat polarisiert und fixiert das Wassermolekül, welches am Carbonylkohlenstoff der zu spaltenden Amidbindung angreift. Dessen Elektrophilie ist wiederum durch eine Wasserstoffbrücke zwischen Carbonylsauerstoff und dem protoniert vorliegendem Aspartat erhöht. Es folgt die Bildung eines tetraedrischen Übergangszustandes, in dem sich zwei geminale Hydroxylgruppen am zentralen Kohlenstoffatom

befinden. Der Übergangszustand zerfällt letztlich durch Spaltung der C-N-Bindung unter Ausbildung einer freien Säure und einer Aminfunktion.<sup>[72]</sup>

Ziel von Enzyminhibitoren ist eine möglichst starke Bindung an das Enzym in Konkurrenz zu dem natürlichen Substrat. Bei Aspartylproteaseinhibitoren handelt es sich nach der Definition von Pauling,<sup>[73]</sup> Wolfenden<sup>[74]</sup> und Lienhard<sup>[75]</sup> um Analoga des Übergangszustandes, da die verwendeten Inhibitoren versuchen, den tetraedrischen Übergangszustand nachzuahmen, und so die Bindungsstelle des Enzyms blockieren. Da der Inhibitor aber von der Protease nicht hydrolysiert werden kann, ist das Enzym in seiner Funktion ausgeschaltet. Um diesen Effekt zu erreichen, lässt sich die Peptidbindung durch verschiedene bioisostere Gruppen ersetzen. Unter Bioisosterie versteht man dabei die gleiche räumliche Ausdehnung bei vergleichbarer Wirkung in biologischen Systemen.<sup>[76]</sup> Eine Auswahl ist in Vergleich mit der nativen Peptidbindung in Abbildung 1-13 gezeigt.



**Abbildung 1-13: Auswahl bioisosterer Baugruppen für den Übergangszustand der Peptidspaltungsreaktion in Aspartylproteasen, die in Hemmstoffe dieser Enzyme eingebaut wurden.**<sup>[77]</sup>

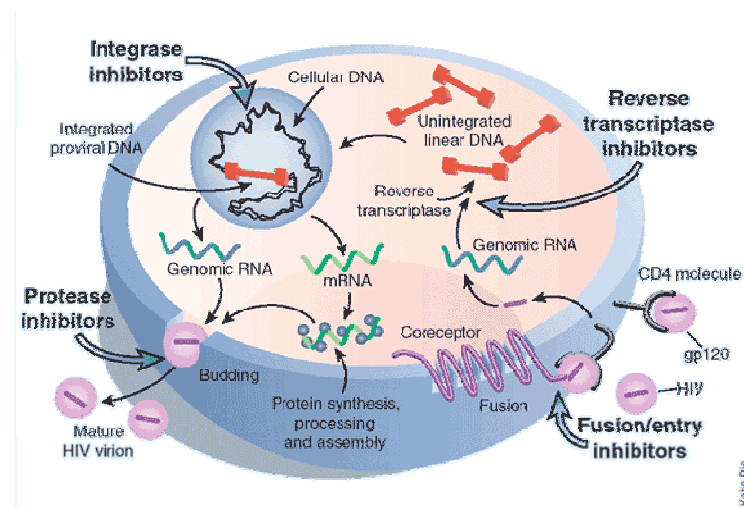
Die Suche nach Inhibitoren des Renins lieferte Anfang der 80er Jahre viele Erkenntnisse über Aspartylproteasen. Mit der Entdeckung des Pepstatins, das alle bekannten Aspartylproteasen inhibiert, wurde man auf die  $\gamma$ -Aminosäure Statin aufmerksam, deren 3-Hydroxylgruppe essenziell für die Enzymbindung ist.<sup>[78]</sup> Dies wurde durch Kristallstrukturen des Pepsin-Inhibitor-Komplexes bestätigt.<sup>[79, 80]</sup> Obwohl Statin ein C-Atom zu einem echten Dipeptidmimetikum fehlt, konnte ebenfalls durch Kristallstrukturanalyse gezeigt werden, dass es tatsächlich zwei Aminosäuren nachahmt.<sup>[81]</sup>

In einer unabhängigen Suche nach Inhibitoren des Renins entwickelte Szelke das Strukturmotiv der Hydroxyethylene als isostere Baugruppe für den Übergangszustand.<sup>[82]</sup> Die Anzahl der Atome im Rückgrat bleibt dabei konstant. Die Gruppe um Thaisrivongs ging noch einen Schritt weiter und brachte auf Grund von Modellierungstudien eine weitere Hydroxylgruppe am Rückgrat an, um mit den Dihydroxyethylenen gleich an beide Aspartate zu binden.<sup>[83]</sup>

Da es im Falle des Renins bisher noch kein Inhibitor zur Marktreife gebracht hat,<sup>[84]</sup> soll im folgenden Kapitel kurz auf die HIV-Proteaseinhibitoren eingegangen werden, bei deren Entwicklung man von den Erfahrungen der Suche nach Renininhibitoren profitieren konnte.<sup>[72]</sup>

### 1.3.2 HIV-Protease-Inhibitoren

Seit der Entdeckung des *Human Immune Deficiency Virus* (HIV) zu Beginn der 80er Jahre ist die AIDS (*Aquired Immunodeficiency Syndrome*) auslösende Infektion eine der bedeutendsten Probleme unserer Generation im Bereich der Gesundheit und Medizin. Bis 2003 wurden weltweit bereits mehr als 60 Millionen Menschen infiziert, wobei bei über einem Drittel der Infizierten der Krankheitsverlauf tödlich war.<sup>[85]</sup> Potenzielle Wirkstoffe gegen HIV versuchen in den Replikationskreislauf des Virus einzugreifen. Dieser ist zusammen mit möglichen Angriffspunkten für die antiretrovirale Therapie in Abbildung 1-14 gezeigt.



**Abbildung 1-14: Der Replikationskreislauf des HIV. Mögliche Angriffspunkte für die antiretrovirale Therapie bilden das Unterbinden der Fusion von Virushülle und Zellmembran, die Hemmung der Reversen-Transkriptase, der viralen Integrase und nicht zuletzt die Inhibierung der HIV-Protease. (Abbildung übernommen aus Literatur<sup>[85]</sup>).**

Der HIV-Virus dockt über sein Hüllprotein gp120 an das CD4-Molekül der zukünftigen Wirtszelle an und dringt anschließend in die Zelle ein. Diese Fusion wird über das Virusprotein gp41 gesteuert, welches von Fusionsinhibitoren gehemmt werden kann, um so das Eindringen des HIV in die Zelle zu verhindern. Als Beispiel sei hier das 2003 in den USA zugelassene Enfuvirtid (Fuzeon®) genannt.<sup>[86]</sup>

Ein weiterer Angriffspunkt im Replikationszyklus von HIV bildet die Reverse-Transkriptase. Dieses Enzym ist für die Übersetzung der viralen RNA in DNA zuständig. Durch eine Hemmung der Reversen-Transkriptase ist es dem Virus nicht mehr möglich, seine Erbinformation in die menschliche Wirtszelle einzubauen. Grundsätzlich gibt es mit den Nukleosidanaloga (NRTI) und

Nicht-Nukleosidalen RTIs (NNRTI) zwei Arten von Reverse-Transkriptase Inhibitoren (RTI). Bei den NRTIs werden „falsche“ Bausteine in die DNA-Kette eingebaut und so die Verlängerung der Kette verhindert, wohingegen bei den NNRTI die Funktion des Enzyms an sich gehemmt wird. Das erste wirksame Medikament gegen HIV kam 1987 mit dem Reverse-Transkriptase-Inhibitor Azidovudin (AZT, Retrovir®) auf den Markt.<sup>[85]</sup> Bei AZT handelt es sich um einen NRTI, ein Nukleosid aus Thymin und einer modifizierten Desoxyribose, die eine Azidfunktion anstelle einer freien Hydroxylgruppe an der 3'-Position trägt.

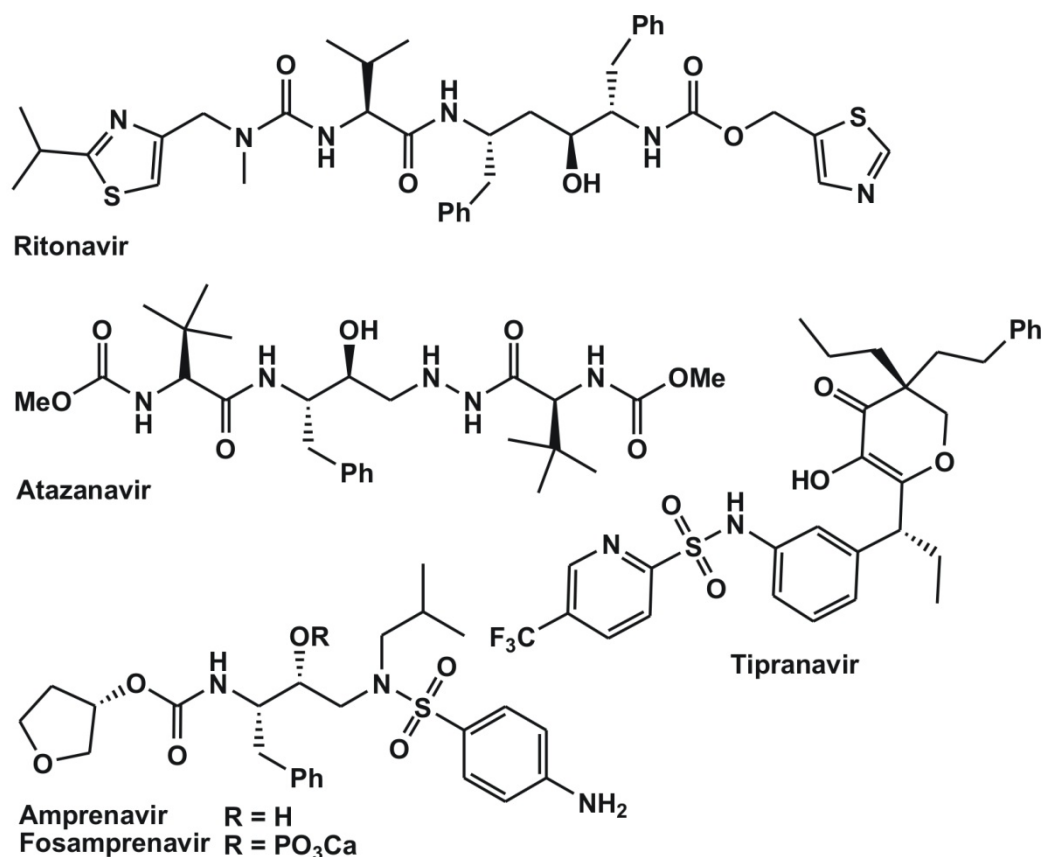
Die von der Reversen Transkriptase aufgebaute DNA wird von der wirtszelleigenen Maschinerie kopiert, nachdem sie durch das Protein Integrase in die menschliche DNA eingebaut worden ist. Genau dieser Einbau ist Angriffspunkt der Integrase-Inhibitoren wie Raltegravir (Isentress®), dem seit Oktober 2007 zugelassenen, bisher einzigen Vertreter dieser Medikamentenklasse im Kampf gegen HIV.<sup>[87]</sup>

Die so entstehende mRNA dient wiederum als Vorlage für virale Proteine, die als Bausteine für neue Viren dienen. Diese Proteine sind zunächst als lange Ketten miteinander verbunden, und müssen, um ihre Funktion zu erlangen, aus diesen Ketten herausgeschnitten werden. Dies geschieht wiederum durch ein viruseigenes Protein, der HIV-Protease.<sup>[88]</sup> Ist die Proteasefunktion z.B. durch die Gabe von Inhibitoren gestört, werden zu große, nicht funktionstüchtige Proteine gebildet, so dass nicht infektiöse Viruspartikel entstehen. Da sich die viruseigene Protease von den Enzymen der menschlichen Zelle unterscheiden lässt, bildet sie ein hervorragendes Target für eine Therapie.<sup>[89]</sup>

Abbildung 1-15 zeigt eine Auswahl der mittlerweile über zehn zugelassenen Wirkstoffe zur Hemmung der HIV-Protease (PIs). Ritonavir (Norvir®) ist mit der Zulassung 1996 einer der ersten Hemmstoffe der HIV-Protease und wird heute zumeist in Verbindung mit Lopinavir verabreicht, um dessen Verfügbarkeit im Körper zu erhöhen und so eine Herabsetzung der Dosis zu ermöglichen (Kaletra®, Zulassung 2001). Bei Atazanavir handelt es sich um einen neueren Vertreter (Reyataz®, Zulassung 2004), der im Gegensatz zu den älteren Medikamente nur einmal täglich verabreicht werden muss.<sup>[90]</sup> Eines der neusten Mitglieder dieser Wirkstoffklasse ist Fosamprenavir (Lexiv®, Zulassung 2007). Wie der Name bereits nahelegt, handelt es sich um eine Weiterentwicklung von Amprenavir und zwar in Form einer Prodrug, d.h. der eigentlich aktive Wirkstoff ist zunächst maskiert und wird erst im Körper freigesetzt. Fosamprenavir trägt eine zusätzliche Phosphatgruppe, welche als Calciumsalz die Wasserlöslichkeit und dadurch auch die Bioverfügbarkeit deutlich erhöht, was wiederum eine geringere Dosierung erlaubt. Im Körper wird dieser Phosphorsäureester hydrolysiert und so der Wirkstoff Amprenavir freigesetzt.<sup>[91]</sup> Als letztes Beispiel für ein PI ist Tipranavir gezeigt (Apzivirus®, Zulassung 2005), das im Gegensatz zu

---

den bisher vorgestellten PIs keine peptidische Grundstruktur besitzt, worin möglicherweise die Ursache dafür liegt, dass für Tipranavir bisher weniger Kreuzresistenzen beobachtet wurden.<sup>[92]</sup>



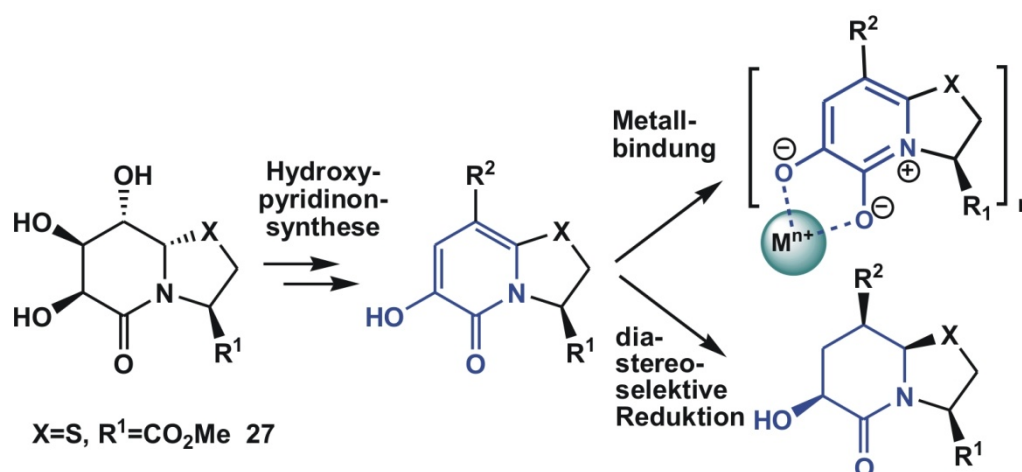
**Abbildung 1-15:** Strukturen einiger derzeit in Deutschland zugelassenen HIV-Protease-Inhibitoren. Tipranavir ist dabei der einzige Wirkstoff, der nicht auf einer peptidischen Grundstruktur basiert. Mit Fosamprenavir, das im Körper zu Amprenavir umgewandelt wird, ist ein Wirkstoff nach dem Prinzip der Prodrugs gezeigt, wohingegen Ritonavir und Atazanavir eher klassische Vertreter der PI darstellen.

Die Standardbehandlung bei einer Infektion mit HIV ist die hoch-aktive-antiretrovirale-Therapie (HAART).<sup>[93]</sup> Dabei wird in der Regel eine Dreifachkombination bestehend aus zwei Nukleosidanaloga und einem PI oder NNRTI verwendet. Für Menschen mit Zugang zu einer effektiven antiretroviralen Therapie kann die Infektion mit HIV-1 durch konsequente Befolgung der Therapie zwar nicht als eine heilbare, jedoch weitestgehend als eine beherrschbare, chronische Krankheit angesehen werden.<sup>[87]</sup> Allerdings gibt es weiterhin einen großen Bedarf an neuen Medikamenten mit geringeren Nebenwirkungen und geringen Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen, sowie einer möglichst einfachen Handhabung.

## 2 Aufgabenstellung

Im Rahmen dieser Arbeit sollte ausgehend vom bekannten 6,5-bizyklischen Thiazolidinlactam **27** ( $X=S$ ,  $R=CO_2Me$  in Schema 2-1)<sup>[94]</sup> ein Zugang zu der Substanzklasse der Hydroxypyridinone gefunden werden, die als Chelatliganden beispielsweise im Bereich des MRI oder der Eisenkomplexierung ihren Einsatz finden (vgl. Kapitel 1.1). Besonderes Augenmerk sollte dabei in der Variationsfähigkeit der Synthese bezüglich der zugänglichen HOPO-Derivate liegen. In diesem Zuge sollte untersucht werden, ob sich die für Arabinuronsäure und Cysteinmethylester bekannte Kondensationsreaktion zum 6,5-bizyklischen Lactam auf weitere Aminothiol- sowie Serinderivate übertragen lässt. Des Weiteren sollten die dargestellten chiralen HOPO-Derivate die Möglichkeit bieten, an ein Gerüstmolekül angebracht zu werden, um so den Chelateffekt größtmöglich ausnutzen zu können. Zum anderen bietet die Ligationsstelle auch die Möglichkeit, die durch die zusätzliche Zyklisierung rigidifizierten Hydroxypyridinone an ein Peptid oder Protein anzubringen.

Des Weiteren sollte im Rahmen der vorliegenden Arbeit basierend auf den Ergebnissen der Diplomarbeit<sup>[95]</sup> abschließend geklärt werden, ob bizyklische Pyridinone, wie sie im Arbeitskreis Geyer ausgehend von Zucker- und Aminosäuren erhalten werden, als Vorläufer für entsprechende Piperidinone dienen können (Schema 2-1).

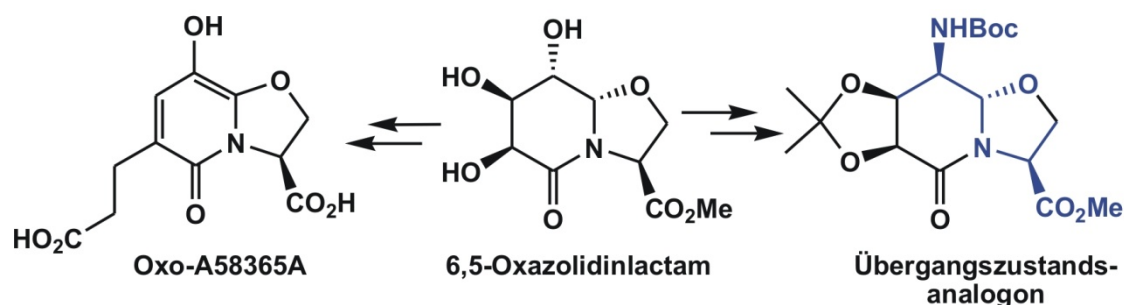


Schema 2-1: 6,5-bizyklische Lactame sollen als Ausgangspunkt zur Synthese von Hydroxypyridinonderivaten dienen, die zum einen zur Metallbindung, zum anderen als Vorläufer für die Darstellung von Hydroxypiperidinonen genutzt werden können.

Basierend auf den Arbeiten von H. Seger, dem die Synthese eines Thio-Analogons des ACE-Hemmers (–)A58365A ausgehend von Thiazolidinlactam **27** über eine Hydroxypyridinon-



Zwischenstufe gelang (vgl. Kapitel 1.2),<sup>[69]</sup> sollte diese Arbeit Aufschlüsse darüber geben, ob die Darstellung eines entsprechenden Oxo-Derivats ausgehend von einem 6,5-bizyklischen Oxazolidinlactam über ein analoges Oxo-Hydroxypyridinon möglich ist (Schema 2-2).



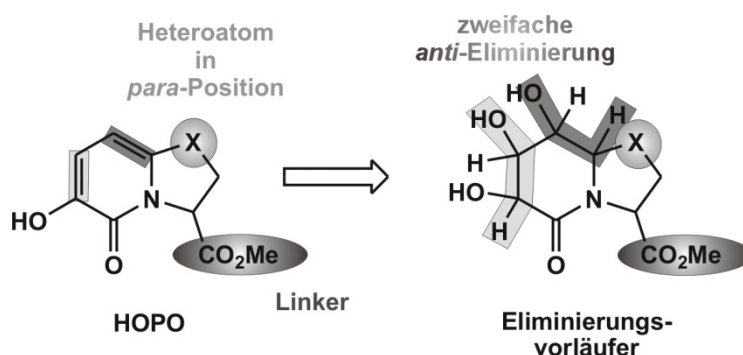
**Schema 2-2:** Ausgehend von einem 6,5-bizyklischen Oxazolidinlactam soll die Synthese eines Oxo-Analogons des ACE-Hemmers (–)-A58365A sowie die Darstellung eines Übergangszustandsanalogons untersucht werden.

Zuletzt sollten im Rahmen dieser Arbeit die Versuche von P. Tremmel<sup>[96]</sup> zur Darstellung eines dipeptidischen Übergangszustandsanalogons basierend auf 6,5-bizyklischen Lactamen wieder aufgenommen werden, da mit dem 6,5-Oxazolidinlactam eine neue Substanzklasse als Ausgangspunkt der Synthese zur Verfügung stehen sollte (Schema 2-2). Der Dipeptidbaustein soll in der Lage sein, den Übergangszustand der Peptidhydrolyse nachzuahmen und so Enzyme aus der Klasse der Proteasen zu inhibieren. Dieses Konzept findet beispielsweise bei der Behandlung der HIV-Infektion Anwendung, bei der gezielt die HIV-Protease inhibiert und damit die Reifung des Virus verhindert wird (vgl. Kapitel 1.3.2). Der erhaltene Dipeptidbaustein soll zum einen durch den Einbau in ein zyklisches Hexapeptid auf seine konformationsinduzierende Wirkung untersucht, zum anderen aber auch in ein geeignetes Peptid zum Test auf die inhibitorische Wirkung auf Proteasen eingebunden werden.

### 3 Synthese und Anwendung bizyklischer HOPOs

#### 3.1 Strukturelle Eigenschaften

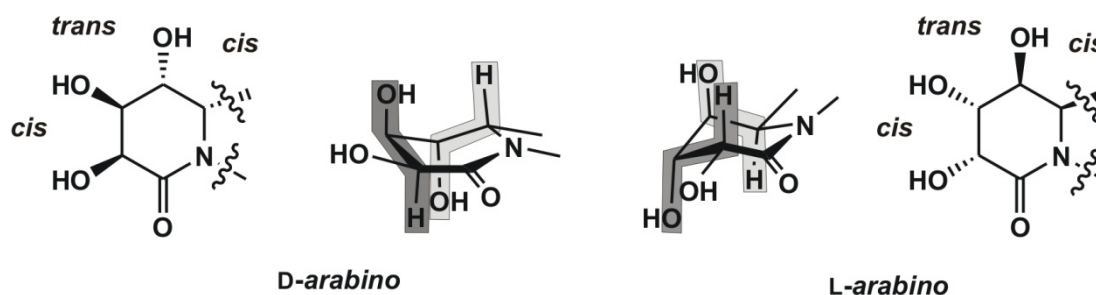
Die Zielstruktur eines bizyklischen Hydroxypyridinons, das in *para*-Position zur Hydroxylgruppe ein weiteres Heteroatom als Substituent trägt und zudem eine Ligationsstelle zum Anbringen an ein Gerüstmolekül besitzt, lässt sich durch eine zweifache *anti*-Eliminierung ausgehend von einem bizyklischen Lactam als Eliminierungsvorläufer erreichen. Abbildung 3-1 gibt die retrosynthetische Betrachtung zum Aufbau eines bizyklischen Hydroxypyridinons wieder.



**Abbildung 3-1:** Retrosynthetische Betrachtung zur Darstellung bizyklischer Hydroxypyridinone mit einem zusätzlichen Heteroatom in *para*-Position zur Hydroxylgruppe sowie der Möglichkeit zur Anknüpfung an ein Gerüstmolekül. Der Aufbau der HOPO-Einheit sollte sich ausgehend von einem bizyklischen Lactam als Eliminierungsvorläufer durch eine zweifache *anti*-Eliminierung erreichen lassen.

Das bizyklische Lactam als Eliminierungsvorläufer bringt bereits alle strukturellen Voraussetzungen für ein Hydroxypyridinon mit sich, enthält der Sechsring schließlich mit einer Hydroxylgruppe in Nachbarschaft zu einer Ketofunktion sowie dem Stickstoffatom im Ring beide essenziellen Bestandteile eines Hydroxypyridinons. Das ungesättigte System lässt sich ausgehend vom bizyklischen Lactam, wie in Abbildung 3-1 in der retrosynthetischen Betrachtung gezeigt, durch zwei *anti*-Eliminierungen aufbauen. Um die Hydroxylgruppe in der gewünschten Weise eliminieren zu können, ist nur die in Abbildung 3-2 gezeigte *cis-trans-cis*-Anordnung der drei Hydroxylgruppen sowie des Heterosubstituenten am Brückenkopf möglich, was einer *arabino*-Konfiguration des Sechsrings entspricht. Einzig diese relative Anordnung der Gruppen zueinander ermöglicht den Erhalt der Hydroxylgruppe in  $\alpha$ -Position zum Keton, welche zum Aufbau des HOPO-Gerüsts benötigt wird, sowie die selektive, zweifache *anti*-Eliminierung, die zur Ausbildung der HOPO-Einheit nötig ist. Abbildung 3-2 stellt beide energetisch günstigen Ringkonfigurationen, sowie deren Konformation gegenüber. In beiden gezeigten Fällen stehen die beiden zur Eliminierung benötigten Hydroxylgruppen axial, wohingegen die nach der

Eliminierung verbleibende, dem Keton benachbarte Hydroxylgruppe equatorial orientiert ist. Daher sind nur die beiden eingezeichneten *anti*-Eliminierungen in den beiden *arabino*-konfigurierten Ringsystemen möglich.

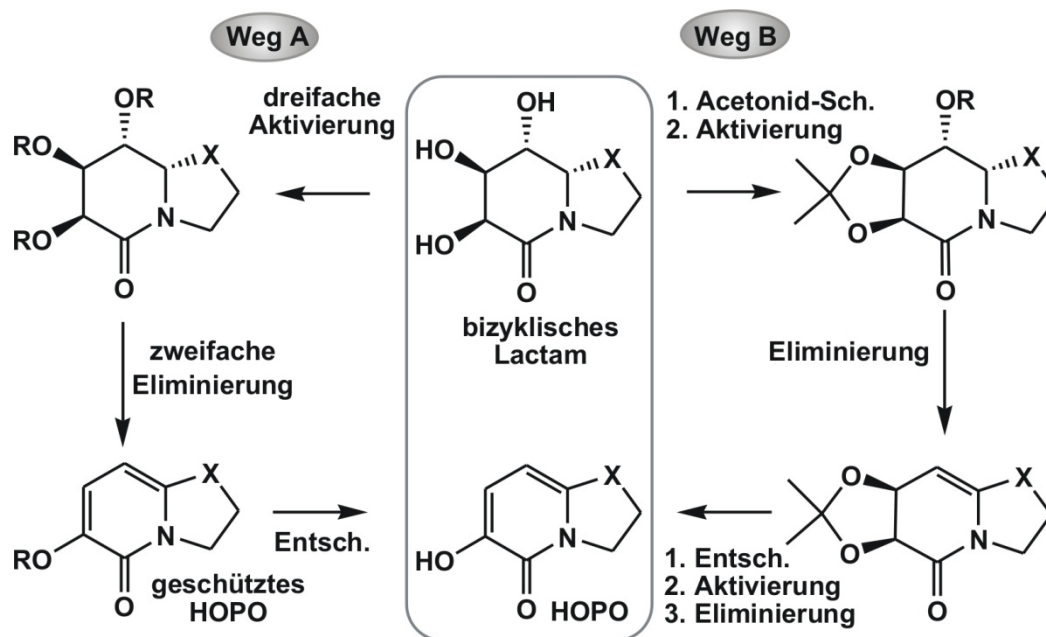


**Abbildung 3-2: Mögliche Ringkonfigurationen des Sechsrings und deren zur Eliminierung und Generierung des HOPO-Gerüsts nötige Konfiguration. Einzig die beiden enantiomeren, *arabino*-konfigurierten Sechsringe ordnen die Hydroxylgruppen und das Heteroatom des Brückenkopfs in der benötigten *cis-trans-cis*-Anordnung an, in der beide zu eliminierenden Hydroxylgruppen axial, die im HOPO-Gerüst Verbleibende equatorial orientiert sind.**

Die Synthese und Variation eines entsprechenden Eliminierungsvorläufers wird in Kapitel 3.3 ausführlich beschrieben. Im Folgenden sollen zunächst die möglichen Eliminierungskonzepte zur Darstellung der Hydroxypyridinone erläutert werden.

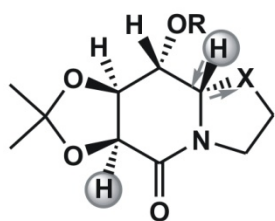
### 3.2 Vergleich verschiedener Eliminierungskonzepte zum Aufbau bizyklischer Hydroxypyridinone

Die Eliminierung ausgehend von bizyklischen Lactamen als Vorläufermolekül lässt sich auf zwei unterschiedlichen Wegen erreichen, die beide in Abbildung 3-3 für das *D-arabino* konfigurierte Ringsystem aufgezeigt sind. Weg A führt über die Aktivierung aller Hydroxylgruppen und der anschließenden zweifachen Eliminierung zum geschützten Hydroxypyridinonbaustein in Form eines Arylsulfonates, das nach Freisetzung der Hydroxylgruppe den HOPO-Baustein liefern würde. Im Gegensatz dazu werden in Weg B zunächst die beiden *cis*-ständigen Hydroxylgruppen geschützt, um die verbleibende Hydroxylgruppe selektiv aktivieren zu können. Der Aktivierung folgt eine schrittweise Eliminierung, wobei zunächst die aktivierte Hydroxylgruppe und das Proton am Brückenkopf unter Ausbildung eines Keten-X,N-Acetals eliminieren sollte. Dieses Monoeliminierungsprodukt sollte durch die Entschützung der verbleibenden Hydroxylgruppen und einer zweiten Eliminierung im freien Hydroxypyridinon resultieren.



**Abbildung 3-3:** Darstellung der beiden unterschiedlichen Eliminierungskonzepte zur Generierung bityklischer HOPOs ausgehend von bityklischen Lactamen. Weg A: Aktivierung aller Hydroxylgruppen gepaart mit einer zweifachen Eliminierung und abschließender Entschützung der verbleibenden Hydroxylgruppe; Weg B: Selektive Aktivierung einer Hydroxylgruppe gefolgt von einer schrittweisen Eliminierung zum freien Hydroxypyridinon.

Einen entscheidenden Einfluss auf die Eliminierung sollte, neben der bereits erläuterten sterischen Anordnung der Abgangsgruppe und des zu abstrahierenden Protons, die Acidität dieses Protons haben. Beide in Abbildung 3-4 hervorgehobenen Protonen werden bei der Bildung des Hydroxypyridinons abstrahiert und sollten aus diesem Grund möglichst acide sein. Die Acidität des Protons am Brückenkopf, das in der Reaktionssequenz über Weg B als erstes abstrahiert wird, sollte sich durch die Variation des Substituenten am Brückenkopf steuern lassen. Je stärker



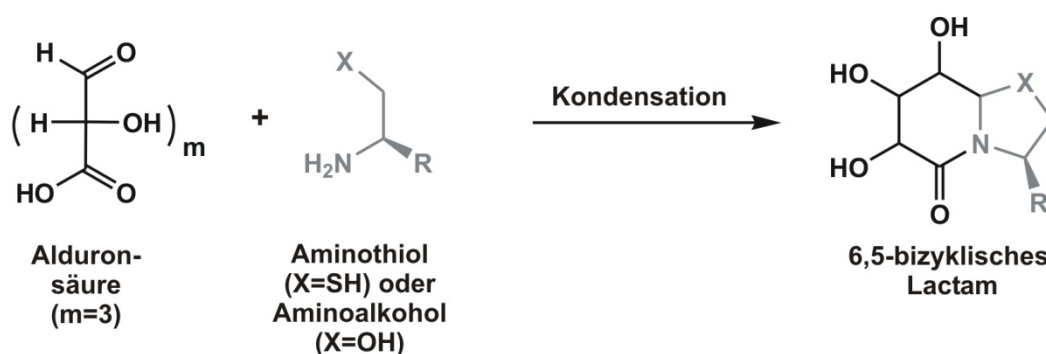
**Abbildung 3-4:** Gekennzeichnet sind die beiden im Zuge der Eliminierung zu abstrahierenden aciden Protonen. Der Substituent X sollte die Acidität des Protons am Brückenkopf durch seine elektronenziehende Wirkung (Pfeile) beeinflussen.

elektronenziehend der Substituent X am Brückenkopf ist, desto leichter sollte die Eliminierung von ROH ablaufen. Diese mögliche Variation der elektronischen Gegebenheiten ist in Abbildung 3-4 verdeutlicht. Die Acidität des zweiten zu abstrahierenden Protons, das sich in α-Position zum Keton befindet, lässt sich hingegen schlechter steuern. Durch seine Nachbarschaft zum Keton handelt es sich zwar um ein vergleichsweise acides Proton, doch sind bedingt durch die genannten strukturellen Voraussetzungen kaum Möglichkeiten zur Beeinflussung der Acidität gegeben.

Die vorgestellten Konzepte sollen in der vorliegenden Arbeit zur Synthese von bizyklischen Hydroxypyridinonen genutzt, sowie der Einfluss des Substituenten am Brückenkopf untersucht werden.

### 3.3 Zugang zu bizyklischen Lactamen als Eliminierungsvorläufer

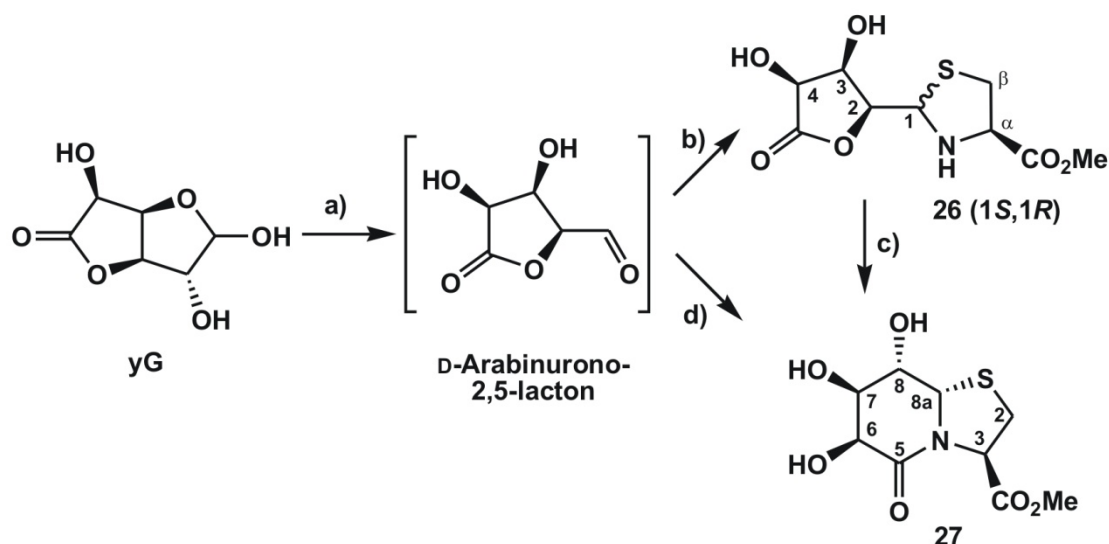
Als Eliminierungsvorläufer wurde das *D-arabino*-konfigurierte System gewählt, da es sich leicht und kostengünstig ausgehend von *D*-Arabinuronsäure darstellen lässt. Zum Aufbau des bizyklischen Systems kann man sich der im Arbeitskreis Geyer entwickelten Synthese bizyklischer Thiazolidinlactame bedienen, die sich ausgehend von einer Alduronsäure und einem L-Cysteinderivat darstellen lassen.<sup>[94, 97, 98]</sup> Bei dieser Reaktion handelt es sich um eine Kondensationsreaktion, deren Einsatzbereich sich nicht nur durch Variation der Zuckerkomponente, sondern auch durch die Verwendung unterschiedlicher Aminothiole bzw. Aminoalkohole erweitern lassen sollte. Das allgemeine Konzept zur Darstellung 6,5-bizyklischer Lactame ist in Abbildung 3-4 gezeigt.



**Abbildung 3-5: Allgemeines Konzept zur Darstellung bizyklischer Lactame durch die Kondensation einer Alduronsäure mit einem Aminothiol oder einem Aminoalkohol. Bei dem Rest R handelt es sich im einfachsten Fall um ein Wasserstoffatom, aber auch z.B. Esterderivate sind denkbare Edukte.**

Die Verwendung unterschiedlicher Zuckerkomponenten gibt die Möglichkeit die Konfiguration der Hydroxylgruppen zu variieren. Um die gewünschte Anordnung der Hydroxylgruppen zu erreichen, dient in allen in dieser Arbeit dargestellten bizyklischen Lactamen *D*-Arabinuronsäure in Form ihres 2,5-Lactons als Zuckerkomponente. Durch den Einsatz verschiedener Aminothiole oder -alkohole erhält man die Möglichkeit, den Substituent X am Brückenkopf sowie den Substituenten R zu variieren. Dies ist für die Untersuchung der elektronischen Eigenschaften in Bezug auf die Eliminierung von Bedeutung (vgl. Kapitel 3.1). Um den Sechsring in der gewünschten *D-arabino*-Konfiguration aufzubauen, wurde  $\gamma$ -Glucuronolacton ( $\gamma$ G) mittels einer Periodatspaltung in *D*-Arabinurono-2,5-lacton überführt und ohne Aufreinigung mit L-Cysteinmethylester-Hydrochlorid in Wasser/Pyridin 10:1 zum bizyklischen Thiazolidinlactam **27**

umgesetzt wurde. Es konnte gezeigt werden, dass je nach Konzentration der Reaktionslösung unterschiedliche Produkte erhalten werden können. Die Reaktion ist zunächst in Schema 3-1 gezeigt. Des Weiteren wird in diesem Schema die im Folgenden verwendete Nummerierung der bizyklischen Systeme eingeführt.



**Schema 3-1:** Synthese des bizyklischen Thiazolidinlactams **27** ausgehend von  $\gamma$ -Glucuronolacton (**yG**) sowie Einführung in die Nummerierung der bizyklischen Systeme. Führt man die Kondensation des nach der Periodatspaltung erhaltenen D-Arabinurono-2,5-lactons (**a**) mit L-CysOMe•HCl unter konzentrierteren Bedingungen (**b**) als in der Literatur angegeben<sup>[94]</sup> (**d**) durch, lässt sich das Thiazolidin **26**(1*S*) isolieren, welches sich aber ebenfalls in das bizyklische Lactam **27** überführen lässt (**c**). **a**) NaIO<sub>4</sub>, 0.05 M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0 °C → RT, 1 h; **b**) L-CysOMe•HCl, H<sub>2</sub>O/Pyr 10:1 (*c* = 3.50 mol/L), RT, 1 d, 17% Thiazolin **26**(1*S*) + 24% Thiazolidinlactam **27**; **c**) H<sub>2</sub>O/Pyr 10:1, RT, 2 d, 84% **d**) L-CysOMe•HCl, H<sub>2</sub>O/Pyr 10:1 (*c* = 0.35 mol/L), RT, 5 d, 58%.

Führt man die Kondensation unter konzentrierten Bedingungen als in der Literatur beschrieben<sup>[94]</sup> durch (3.50 M vs. 0.35 M), lässt sich das bisher für dieses 6,5-bizyklische System nur postulierte Thiazolidin **26** isolieren, das auf Grund der schlechten Löslichkeit der Thiazolidinderivate aus der Reaktionslösung ausfällt. In der Reaktionslösung liegen beide

Diastereomere des Thiazolidins **26** vor, isolieren

ließ sich auf Grund seiner geringen Löslichkeit

jedoch nur das (1*S*)-Isomer. Löst man **26**(1*S*)

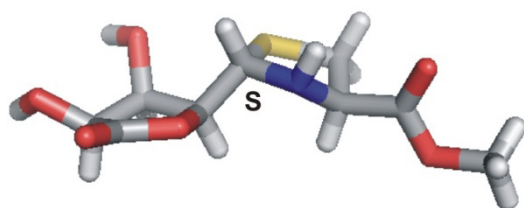
wiederum in Wasser/Pyridin 10:1, gelangt man

ebenfalls zum bizyklischen Thiazolidinlactam **27**.

Die Struktur des isolierten Thiazolidins ließ sich

eindeutig mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse

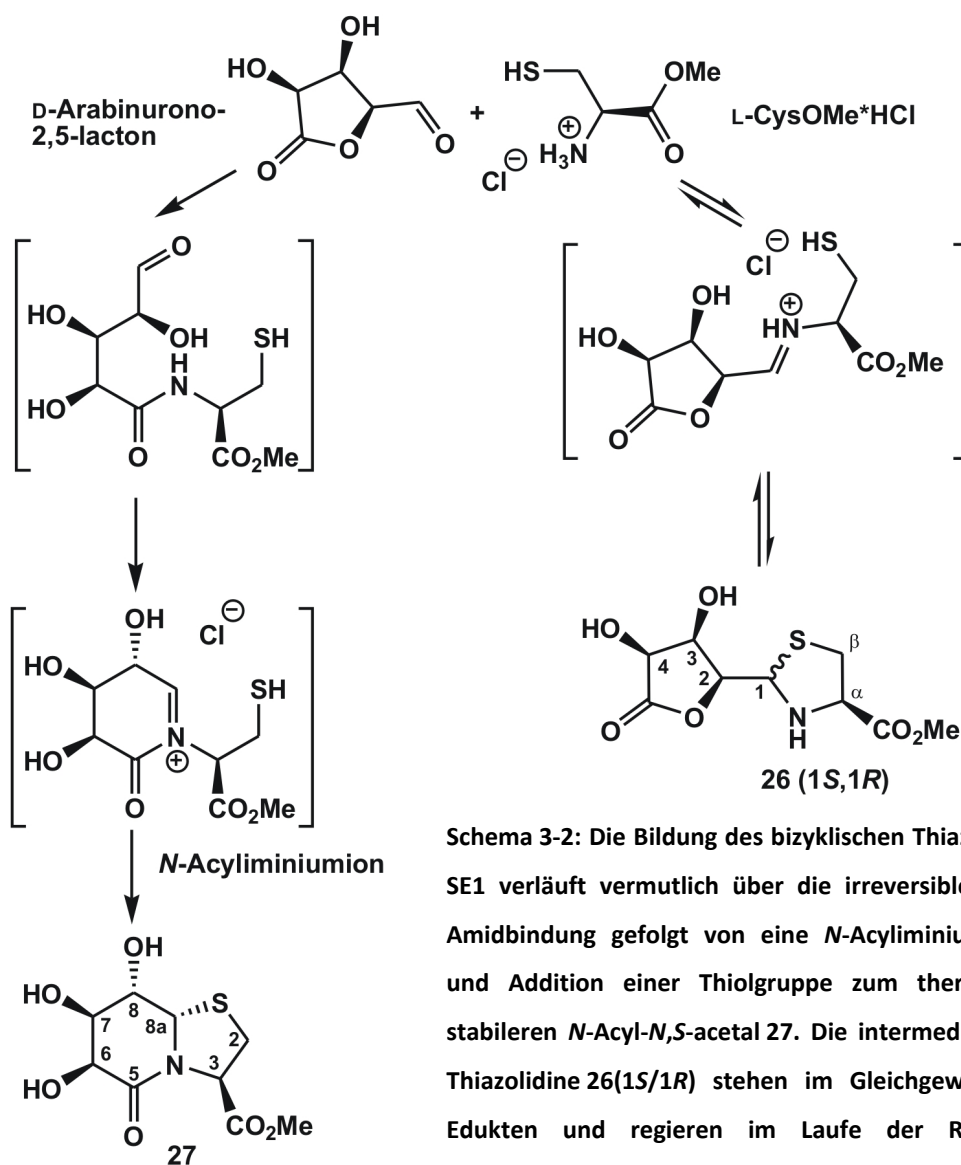
bestimmen. Ein Ausschnitt aus der erhaltenen



**Abbildung 3-6:** Ausschnitt aus der Kristallstruktur des Thiazolidins **26**(1*S*).

Kristallstruktur ist in Abbildung 3-6 gezeigt, und bestätigt die *S*-Konfiguration an Position 1 des *S,N*-Acetals.

Mit der Isolierung des Thiazolidins **26(1S)** und dem Beweis, dass dieses sich in das bityklische Thiazolidinlactam **27** überführen lässt, liegt die Vermutung nahe, dass sich der von Tremmel und Geyer vorgeschlagene Mechanismus zur Bildung 7,5-bityklischer Thiazolidinlactame<sup>[97]</sup> auf das 6,5-bityklische System übertragen lässt (Schema 3-2).



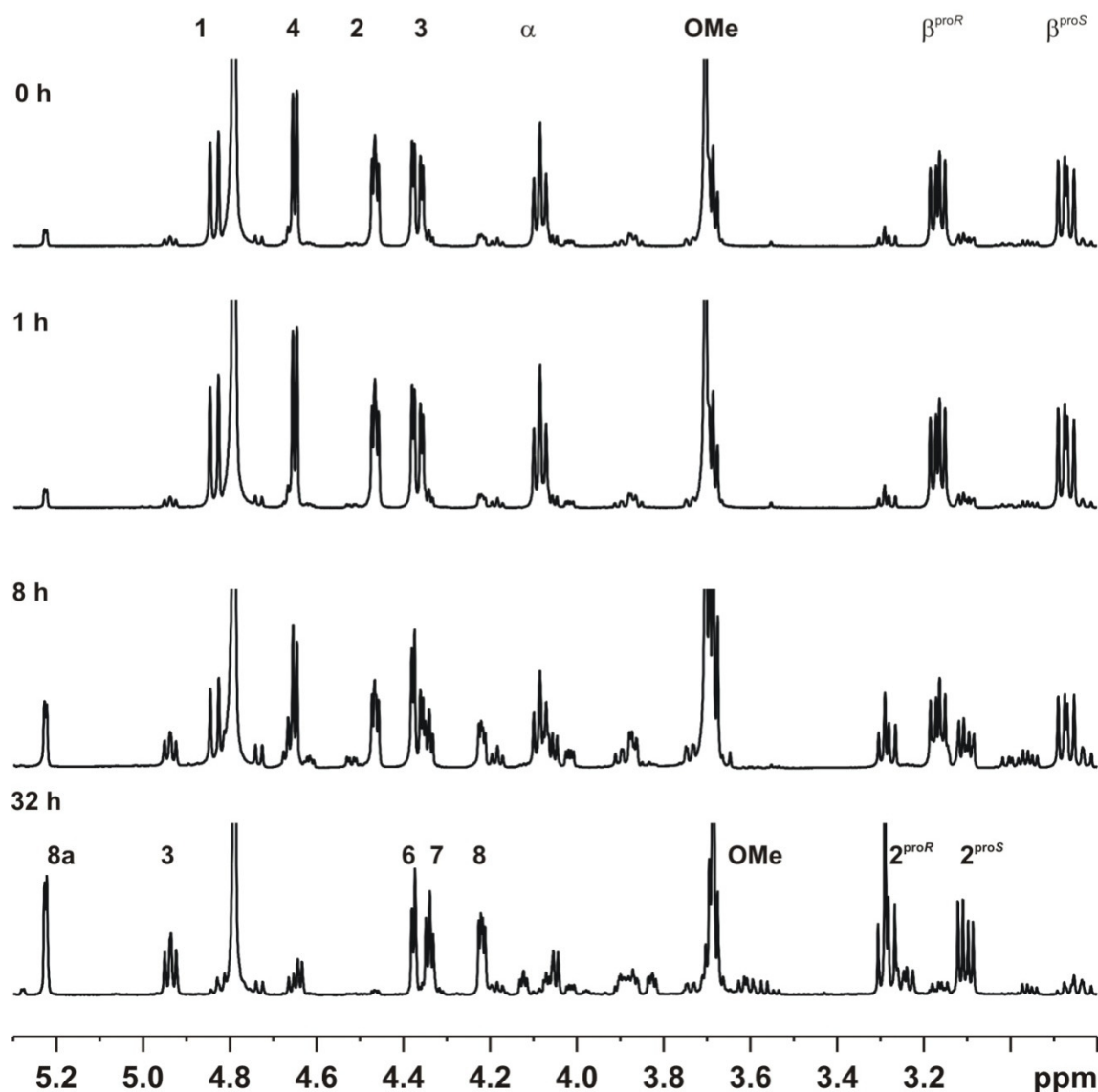
Schema 3-2: Die Bildung des bityklischen Thiazolidinlactams SE1 verläuft vermutlich über die irreversible Bildung der Amidbindung gefolgt von eine *N*-Acyliminiumzyklisierung und Addition einer Thiolgruppe zum thermodynamisch stabileren *N*-Acyl-*N,S*-acetal **27**. Die intermediär gebildeten Thiazolidine **26(1S/1R)** stehen im Gleichgewicht mit den Edukten und regieren im Laufe der Reaktion zum thermodynamisch stabilsten Produkt **27**.

Die intermediär gebildeten diastereomeren Thiazolidine **26(1S/1R)** stehen mit den Edukten im Gleichgewicht<sup>[99]</sup> und wandeln sich im Laufe der Reaktion in das thermodynamisch stabilere *N*-Acyl-*S,N*-Acetal **27** um. Das 1*S*-Isomer des Thiazolidins lässt sich, wie bereits gezeigt, durch Änderung der Lösungsmittelmenge auf Grund seiner schlechten Löslichkeit aus der Reaktionslösung ausfällen. Die Bildung des bityklischen Thiazolidinlactams **27** erfolgt vermutlich über eine Aminolyse des Lactons. Das irreversibel gebildete Amid wird im Folgenden durch eine



*N*-Acyliminiumzyklisierung<sup>[100, 101]</sup> und abschließende Addition des Thiols in das bizyklische Thiazolidinlactam **27** als thermodynamisch stabileres Produkt umgewandelt. Der Angriff des Thiols führt zur Bildung des *S*-konfigurierten Brückenkopfs, so dass der Fünfring pseudoequatorial zu liegen kommt.

Die Umwandlung des Thiazolidins **26(1S)** (*t* = 0 h) in das Thiazolidinlactam **27** (*t* = 32 h) kann direkt mit Hilfe der NMR-Spektroskopie, wie in Abbildung 3-7 gezeigt, beobachtet werden.



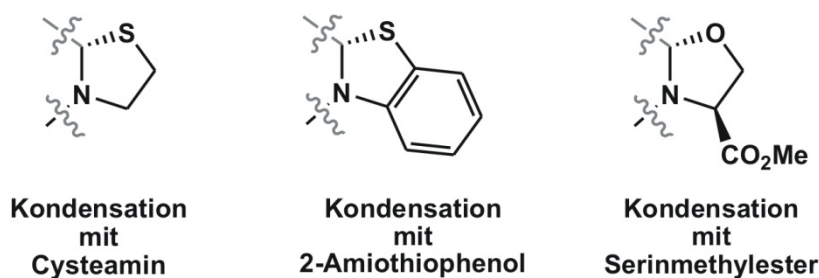
**Abbildung 3-7:** NMR-Kinetik der Umwandlung des Thiazolidins **26(1S)** (*t* = 0 h) in das bizyklische Thiazolidinlactam **27** (*t* = 32 h); (300 MHz, D<sub>2</sub>O/Pyr<sub>d</sub><sub>6</sub> 10:1, 300 K).

Dazu wurde das Thiazolidin **26(1S)** in D<sub>2</sub>O/Pyr<sub>d</sub><sub>6</sub> gelöst, um so die Reaktionsbedingungen der im Kolben durchgeführten Reaktion nachzuahmen, und die Reaktion durch die Aufnahme von <sup>1</sup>H-NMR-Spektren verfolgt. Der Reaktionsverlauf zeigt deutlich, dass mit einer hohen Selektivität das bizyklische Thiazolidinlactam **27** ausgehend vom Thiazolin **26(1S)** erhalten wird. Das Thiazolidin **26(1S)** liefert nicht nur wichtige Einblicke in den Mechanismus der



Thiazolidinlactambildung, sondern kann selbst als Ausgangsverbindung für die Synthese von Thiazolbausteinen dienen, wie sie in der Natur vielseitig Verwendung finden.<sup>[102]</sup>

Im Folgenden wurde nun versucht, die oben beschriebene Kondensation von D-Arabinurono-2,5-lacton mit L-Cysteinmethylester-Hydrochlorid auf andere Aminothiole und Aminoalkohole zu übertragen. Abbildung 3-8 gibt einen Überblick über die eingesetzten Verbindungen und zeigt die auf diese Weise möglichen Variationen des annelierten Fünfrings. Zum einen

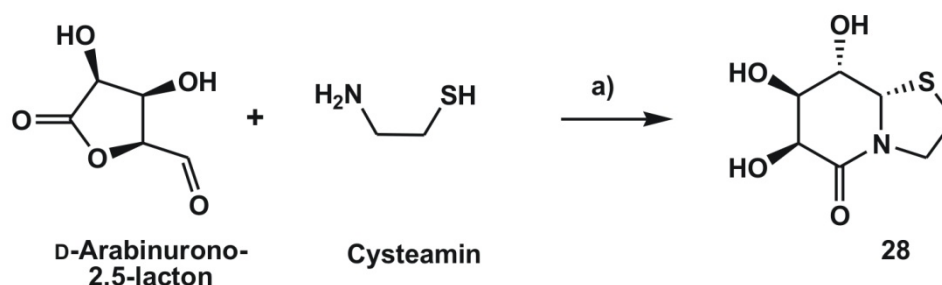


**Abbildung 3-8: Mögliche Veränderungen am annelierten Fünfring der bizyklischen Lactame durch Kondensation mit unterschiedlichen Aminothiolen oder -alkoholen.**

lässt sich durch den Wechsel von Cysteinmethylester auf Serinmethylester der Substituent am Brückenkopf variieren, zum anderen lassen sich die elektronischen Eigenschaften aber auch durch den

Wegfall der Esterfunktion, durch die Verwendung von Cysteamin, oder durch die Generierung eines zusätzlichen anilinischen Charakters des Stickstoffs, durch die Verwendung von 2-Aminothiophenol (2-ATP), beeinflussen. Durch die Kondensation mit 2-ATP lässt sich das Anwendungsspektrum der Kondensationsreaktion zudem auf die Synthese trizyklischer Systeme erweitern.

Die Kondensation des D-Arabinurono-2,5-lactons mit Cysteamin, dem biogenen Amin des Cysteins, erfolgte analog zu der bereits beschriebenen Kondensation mit L-Cysteinmethylester-Hydrochlorid in Wasser/Pyridin 10:1 (vgl. Schema 3-1). Das in Schema 3-3 gezeigte bizyklische Thiazolidinlactam **28** konnte so mit einer Ausbeute von 70% ausgehend von  $\gamma$ -Glucuronolacton erhalten werden.



**Schema 3-3: Die Kondensation des nach der Periodatspaltung ( $\text{NaIO}_4$ , 0,05 M  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 1 h) ausgehend von  $\gamma$ -Glucuronolacton erhaltenen D-Arabinurono-2,5-lactons mit Cysteamin liefert das bizyklische Thiazolidinlactam **28**. a)  $\text{H}_2\text{O}/\text{Pyr}$  10:1, RT, 5 d, 70% (ausgehend von  $\gamma\text{G}$ ).**

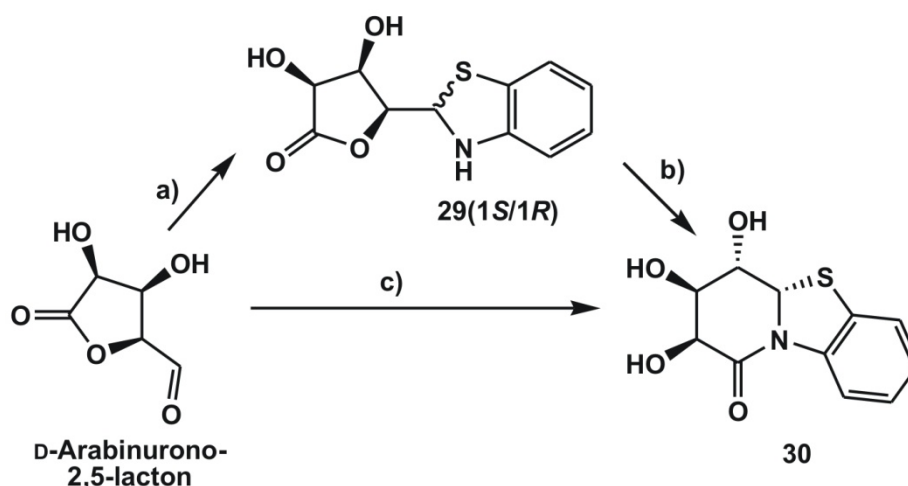
Die Kondensation mit Cysteamin verläuft, verglichen mit der analogen Reaktion mit Cysteinmethylester, in höheren Ausbeuten ab. Eine mögliche Erklärung könnte in der partiellen Hydrolyse des Methylesters im Verlauf der langen Reaktionszeit liegen, wie es in einer ähnlichen Reaktion basierend auf der Kondensation von  $\gamma$ -D-Mannuronolacton mit L-Cysteinmethylester-Hydrochlorid beobachtet wurde.<sup>[103]</sup> Auf Grund der in Tabelle 3-1 aufgeführten  $pK_a$ -Werte würde man eine bessere Ausbeute für das Methylesterderivat erwarten, da Cysteinmethylester sowohl

**Tabelle 3-1:  $pK_a$ -Werte der Aminothiole.**<sup>[104]</sup>

	$pK_a \text{ NH}_3^+$	$pK_a \text{ SH}$
Cysteamin	10.8	8.6
Cysteinmethylester	9.0	6.6

das acidere  $\text{NH}_3^+$  als auch das acidere SH besitzt und somit sowohl die Aminolyse des Lactons als auch der Ringschluss über das N-Acyliminiumion schneller verlaufen sollte (vgl. Mechanismus in Schema 3-2).

Aus früheren Arbeiten war bereits bekannt, dass die Kondensation von 2-Aminothiophenol mit Glucurono- oder Mannuronolacton zu 7,5-bizyklischen Thiazolidinlactamen führt.<sup>[103]</sup> In Rahmen dieser Arbeit sollte zunächst untersucht werden, ob diese Reaktion auf das D-Arabinurono-2,5-lacton übertragbar ist, um dann im Anschluss den elektronischen bzw. konformationellen Einfluss eines trizyklischen Systems auf die Eliminierung zu untersuchen. Dazu wurde wiederum die Periodatspaltung von Glucurono- zu Arabinuronolacton durchgeführt, das erhaltene Lacton in Wasser/Pyridin 10:1 gelöst und mit 2-ATP versetzt.



**Schema 3-4:** Die Synthese des trizyklischen Thiazolidinlactams SE32 gelingt entweder direkt durch Kondensation von D-Arabinurono-2,5-lacton mit 2-ATP bei ausreichender Verdünnung [c) 2-ATP,  $\text{H}_2\text{O}/\text{Pyr}$  10:1, RT, 2 d,  $c = 0.035 \text{ mol/L}$ , 45%] oder über das Thiazolidin 29 und dessen Überführung in das Thiazolidinlactam 30 [a): 2-ATP,  $\text{H}_2\text{O}/\text{Pyr}$  10:1, RT, 3 h,  $c = 0.35 \text{ mol/L}$ , 26%; b)  $\text{H}_2\text{O}/\text{Pyr}$  10:1, RT, 3 h, 76%].

Dabei wurde die Konzentrationen der Reaktionslösungen mit  $c = 0.35 \text{ mol/L}$  analog zur Kondensation mit Cysteamin bzw. L-Cysteinmethylester-Hydrochlorid gewählt (Schema 3-4). Bei dieser Konzentration war bereits nach 4 h ein weißer Niederschlag zu erkennen, der nach Aufreinigung und NMR-spektroskopischer Untersuchung als das Thiazolidin **29** identifiziert werden konnte. Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Rohprodukts ließ beide Diastereomere in Verhältnis  $1S/1R = 1:0.54$  erkennen. Durch säulenchromatographische Aufreinigung ließ sich jedoch das angereicherte Diastereomer isolieren und durch Auflösen in Wasser/Pyridin 10:1 und 1 d Reaktionszeit in das Thiazolidinlactam **30** überführen (Schema 3-4). Die direkte Synthese des Trizyklus **30** ist durch eine Erhöhung der Lösungsmittelmenge bei der Kondensation zu erreichen ( $c = 0.035 \text{ mol/L}$ ), damit wird das Ausfallen der intermediär gebildeten Thiazolidine **29(1S/1R)** vermieden und es kann so direkt das Thiazolidinlactam **30** isoliert werden (Schema 3-4). Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit den Ergebnissen, die für das analoge, auf L-Cysteinmethylester basierende System erhalten wurden.

Abbildung 3-9 zeigt im Vergleich die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren des isolierten Epimers des Thiazolidins **29** und des 8aS-konfigurierten Thiazolidinlactams **30**.

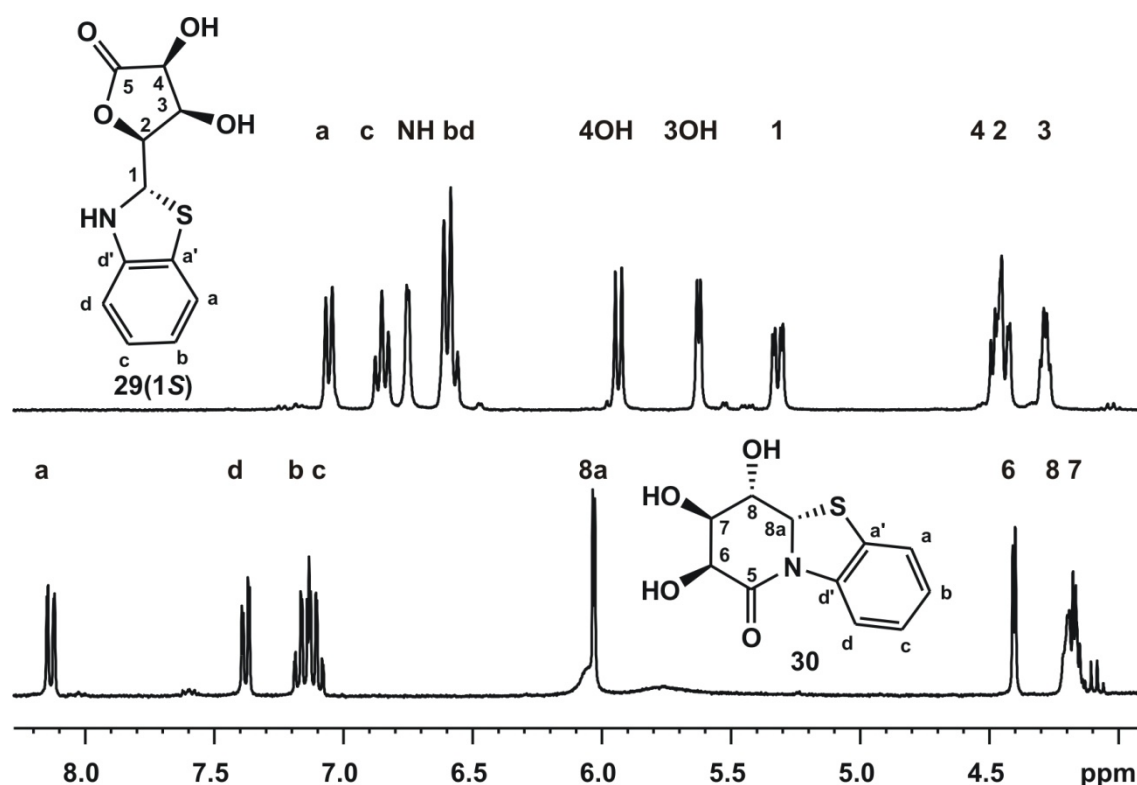


Abbildung 3-9:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren des Thiazolidins **29** (oben) und des Thiazolidinlactams **30** (unten) gemessen in  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 K, 600 MHz. Die Stereochemie an Position 1 respektive 8a lässt sich anhand der  $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten sicher nur für das Thiazolidinlactam **30** bestimmen. Die stereochemische Zuordnung an Position 1 des Thiazolidins **29** kann lediglich aus Analogiegründen getroffen werden.

Die Stereochemie des *S,N*-Acetals lässt sich anhand der  $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstante für das Thiazolidinlactam **30** bestimmen. Die mit 3.0 Hz gemessene  $^3J_{8\text{a-H},8\text{-H}}$ -Kopplung deutet mit ihrem kleinen Wert auf die *syn*-Stellung der Protonen hin, was für eine *S*-Konfiguration am Brückenkopf spricht. Im Fall des Thiazolins **29** ist die  $^3J_{1\text{-H},2\text{-H}}$ -Kopplung mit 9.0 Hz groß und deutet somit auf eine *anti*-Stellung der beiden Protonen hin, allerdings kann man durch die freien Drehbarkeit um die Bindung zwischen C-1 und C-2 keine Stereochemie bestimmen. Auch auf Grund der gefundenen ROEs lässt sich keines der Epimere sicher ausschließen. In Analogie zu der Kondensation mit Cysteinmethylester lässt sich lediglich vermuten, dass es sich bei dem isolierten Thiazolidin um das 1*S*-Epimer handelt.

Eine Unterscheidung zwischen dem offenkettigen Thiazolidin und dem geschlossenen bizyklischen Thiazolidinlactam ist durch die Betrachtung der  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen möglich. Diese ähneln sich in beiden Fällen zwar für das C-Atom des *S,N*-Acetals (C-1 für **29(1S)** bzw. C-8a für

**Tabelle 3-2: Charakteristische  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen zur Unterscheidung zwischen Thiazolidin und Thiazolidinlactam.**

	C-1/C-8a	C-2/C-8
<b>26(1S)</b>	63.6	80.1
<b>27</b>	64.6	66.8
<b>29(1S)</b>	64.3	81.3
<b>30</b>	68.9	66.0

**30**), sind aber für das jeweilig benachbarte C-Atom deutlich unterschiedlich. Im Falle des Thiazolidins handelt es sich beim C-2 um den mit dem Ringsauerstoff verknüpften Kohlenstoff, der durch diesen *O*-Acyl-Rest verglichen mit dem C-8 der Thiazolidinlactame deutlich ins Tieffeld verschoben ist, da das C-8 lediglich den Einfluss eine Hydroxylgruppe spürt. Die Verschiebungen sind

zum Vergleich in Tabelle 3-2 aufgeführt, zusammen mit den Werten für das in Kapitel 3.3 beschriebene, auf Cysteinmethylester basierende Thiazolidin **26(1S)** und das daraus resultierende Thiazolidinlactam **27**.

Bereits erwähnt wurde, dass im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Rohprodukts beide Diastereomere des Thiazolidins **29** (1*S* und 1*R*) zu sehen waren, sich durch die Aufreinigung aber ein Epimer isolieren ließ. Die Epimerisierung an C-1 verläuft jedoch in Lösung relativ schnell, so dass bereits nach einem Tag in Lösung, wie in Abbildung 3-10 zu sehen, im  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum ein zweiter Signalsatz detektiert werden konnte, der sich dem zweiten Epimer zuordnen lässt. Aus Analogiegründen wird vermutet, dass es sich bei dem isolierten Epimer um das *S*-Epimer handelt, welches sich in Lösung in das *R*-Epimer umwandelt. Die Epimerisierung verläuft, wie in

**Tabelle 3-3: Epimerenverhältnis des Thiazolidins 29. Das Verhältnis wurde durch Integration der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale bestimmt.**

	29(1S)	29(1R)
0 d	1	0
1 d	1	0.3
9 d	1	0.4
14 d	1	0.4
16 d	1	0.4
Weitere 9 h bei 50 °C	1	0.4

Tabelle 3-3 zu sehen, bis zum Erreichen des thermodynamischen Gleichgewichts, das bei einem Verhältnis von 1:0.4 liegt, wie aus den Integralen der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren ermittelt wurde. Die Lage des Gleichgewichts ist unabhängig von der Temperatur. Eine weitere Erhöhung der Temperatur auf 100 °C bzw. 135 °C führte hingegen schließlich zur Zersetzung der beobachteten Komponenten.

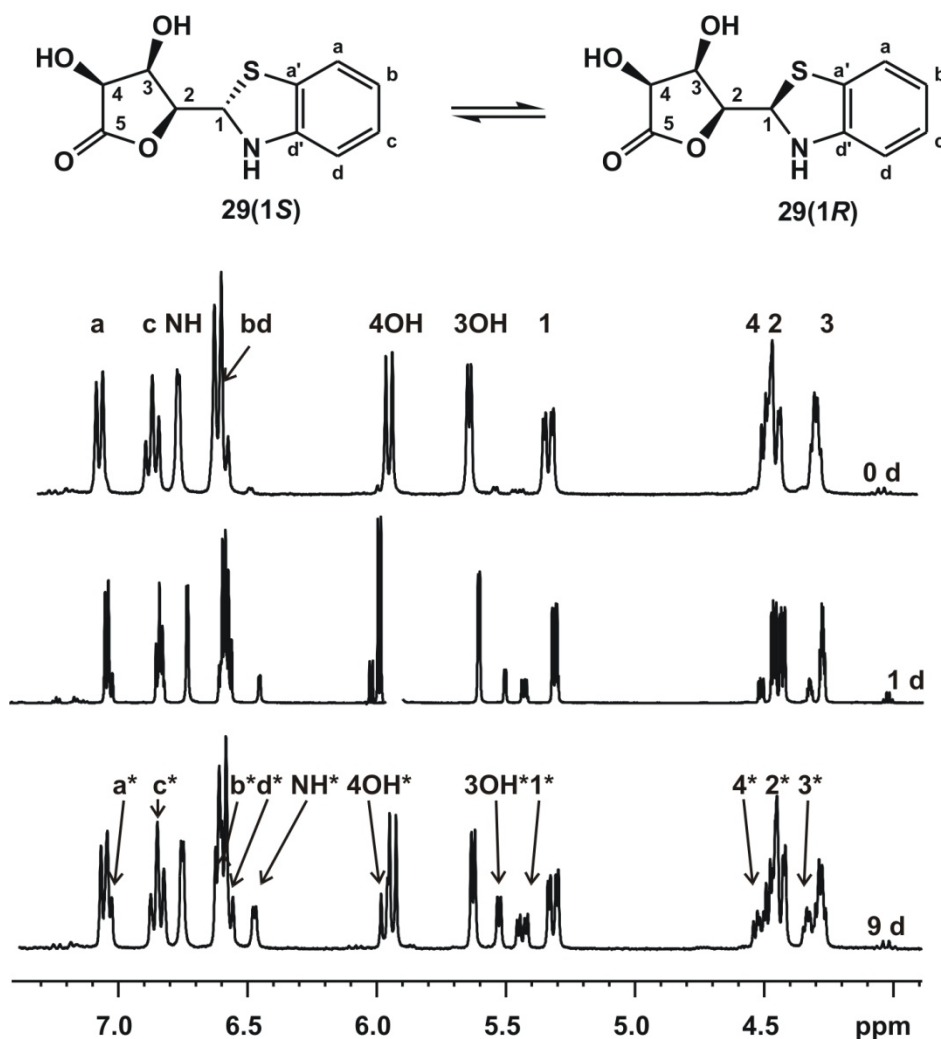


Abbildung 3-10: Die Epimerisierung des Stereozentrums an Position 1 lässt sich mit Hilfe der NMR-Spektroskopie beobachten. Im oberen Spektrum sind die  $^1\text{H}$ -NMR-Signale der als 1S-Epimer postulierten Verbindung 29(1S) gekennzeichnet, wohingegen im unteren Spektrum die Signale des zweiten Epimers zusätzlich mit einem [\*] markiert sind.

Als letzte Variation sollte die Kondensation des Arabinurono-2,5-lactons mit L-Serinmethylester-Hydrochlorid durchgeführt werden, da der Wechsel des Heteroatoms substituenten am Brückenkopf von Schwefel zu Sauerstoff einen signifikanten Einfluss auf die elektronischen Verhältnisse und damit die Reaktivität der bityklischen Lactame haben sollte. Die Kondensation wurde analog zu den bereits beschriebenen Kondensationen in Wasser/Pyridin 10:1 durchgeführt und lieferte das in Abbildung 3-11 zusammen mit dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum gezeigte

Oxazolidinlactam **31** mit einer Ausbeute von 37%. Der Wechsel des Heteroatoms lässt sich sehr deutlich an der chemischen Verschiebung der Signale der diastereotopen Protonen an Position 2 erkennen, welche sich im Vergleich mit dem Thiazolidinlactam **27** um 1.1 ppm für das 2-H<sup>proR</sup> respektive 1.8 ppm für das 2-H<sup>proS</sup> ins Tieffeld verschieben.

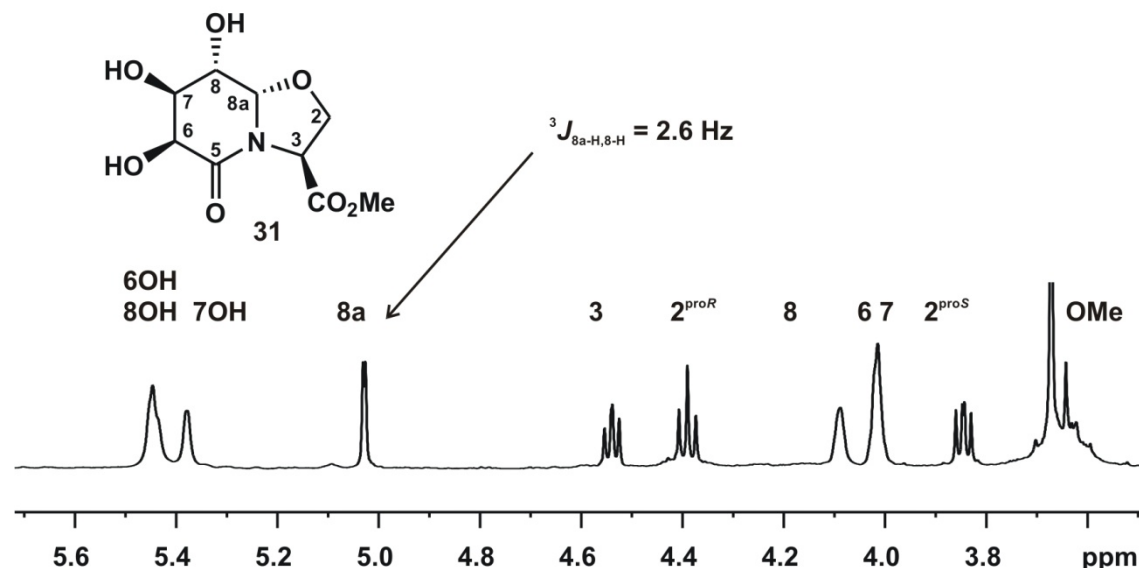
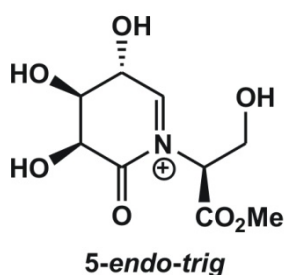


Abbildung 3-11: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung **31** (600 MHz, 300 K, DMSO<sub>d6</sub>). Die kleine Kopplung des Protons am Brückenkopf 8a von 2.6 Hz deutet darauf hin, dass der Sauerstoffsubstituent *cis* zur benachbarten Hydroxylgruppe steht und der Brückenkopf somit *S*-konfiguriert ist.

Der erfolgreiche Ringschluss lässt sich auch im Fall des Oxazolidinlactams **31** wieder anhand der chemischen Verschiebung des C-8 von 66.4 ppm zeigen (vgl. Tabelle 3-2). Analog zu den bereits beschriebenen Thiazolidinlactamen **27**, **28** und **30** erfolgt selektiv die Bildung des *S*-konfigurierten Brückenkopfes, da die beobachtete kleine <sup>3</sup>J<sub>8a-H,8-H</sub>-Kopplung von 2.6 Hz auf eine *cis*-Stellung hinweist.

Auffällig ist, dass die Ausbeute der Kondensation mit 37% deutlich schlechter ist als für die analogen Reaktionen mit L-Cysteinmethylester-Hydrochlorid (→**27**; 58%) oder Cysteamin (→**28**, 70%). Ähnliche Ergebnisse wurden auch für die Verwendung anderer Zuckerkomponenten beobachtet.<sup>[105]</sup> Ein möglicher Grund dafür könnte in der Schließung des fünfgliedrigen Ringes liegen (für den detaillierten Mechanismuvorschlag vgl. Schema 3-2). Wendet man die Klassifizierung von Baldwin, der die kinetische Bevorzugung einer Ringschlussreaktion auf Grund stereoelektronischer Effekte untersuchte, auf den betrachteten Ringschluss an, handelt es sich im vorliegenden Fall um eine 5-*endo-trig*-Zyklisierung.<sup>[106]</sup> Diese ist nach den Regeln von Baldwin ungünstig, da eine zu starke Verzerrung der Bindungswinkel und Bindungslängen nötig ist, um den fünfgliedrigen Ring zu schließen. Das *N*-Acyliminiumion als relevante Zwischenstufe in der Zyklisierung zum Oxazolidinlactam ist in Abbildung 3-12 gezeigt.



**Abbildung 3-12: Die Bildung des bizyklischen Systems entspricht einer 5-endo-trig-Zyklisierung.**

Für die analogen Thio-Verbindungen lässt sich ein entsprechendes *N*-Acyliminiumion als Zwischenstufe formulieren, bei dessen Ringschluss es sich ebenso um eine 5-endo-trig-Zyklisierung handelt. Generell wurde beobachtet, dass kationische Systeme, wie im vorliegenden Fall das *N*-Acyliminiumion, oft nicht den Baldwin-Regeln gehorchen.<sup>[108]</sup>

Da es sich aber bei beiden Zyklisierungsintermediaten um ein *N*-Acyliminiumion handelt, kann sich der Unterschied in den

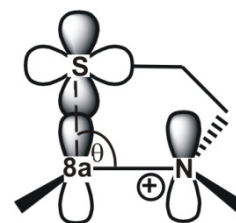
Ausbeuten nicht auf das Vorliegen eines solchen kationischen

Systems gründen. Im Fall des Thiazolidinlactams wird die Zyklisierung dadurch begünstigt, dass es sich bei Schwefel um ein Element der dritten Reihe handelt. Dieser ermöglicht dem Molekül, auf Grund seines größeren Radius und größeren Bindungslängen, Konformationen einzunehmen, die mit Elementen der zweiten Periode nicht zugänglich sind. Betrachtet man die in Abbildung 3-13 gezeigten Molekülorbitale, lässt sich der leichtere Ringschluss für die Thiazolidinlactame damit erklären, dass die unbesetzten 3d-Orbitale des Schwefels mit dem  $\pi$ -Orbital der C-8a-N-Bindung des *N*-Acyliminiumions wechselwirken können.

Dadurch verkleinert sich der Bürgi-Dunitz-Winkel von 109° für Elemente der zweiten Periode auf 90° oder weniger für das Thiolderivat, womit sich die geometrischen Einschränkungen des endozyklischen Ringschlusses verringern und die Baldwin-Regeln nur bedingt gültig sind.<sup>[107]</sup>

Der Ringschluss des Fünfrings erfolgt dabei bevorzugt so, dass das Proton am Brückenkopf axial zu liegen kommt, bedingt durch den sterischen Anspruch des *S/O*-Substituenten. Dies wurde auch für die Synthese von Oxazolopiperidinen über *N*-Acyliminiumionen beobachtet.<sup>[101, 109]</sup> Dadurch sind lediglich die beiden in Abbildung 3-14 gezeigten Konformationen

energetisch begünstigt, die sich aber anhand ihrer Kopplungskonstante zwischen 8a-H und 8-H unterscheiden lassen. Zur Verdeutlichung sind in Abbildung 3-14 zusätzlich die Newman-Projektionen der entsprechenden 8a-8-Konformationen gezeigt, aus der die gauche-Stellung der beiden Protonen in der *S*-Konfiguration und die damit verbundene kleine Kopplungskonstante deutlich wird, die sich mit der gemessenen Kopplungskonstante von  $^3J_{8a-H,8-H} = 2.6 \text{ Hz}$  in Einklang bringen lässt. Das entsprechende 8a*R*-konfigurierte Diastereomer würde durch die antiperiplanare Stellung der beiden Protonen eine große  $^3J_{8a-H,8-H}$ -Kopplungskonstante bedingen.



**Abbildung 3-13: Bindende Wechselwirkung der  $\pi$ -C-8a-N-Bindung und des freien 3d-Orbitals des Schwefels, die zur Reduzierung des Winkels  $\theta$  führt. (Abb. adaptiert nach Lit<sup>[107]</sup>).**

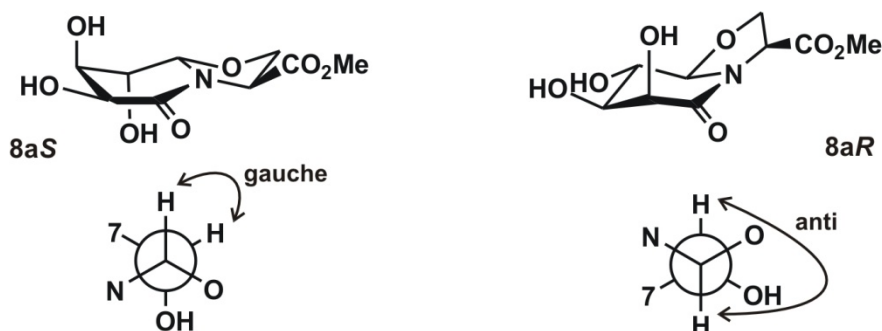


Abbildung 3-14: Mögliche Produkte der Oxazolidinlactamsynthese ( $\rightarrow 31$ ): links: 8aS, rechts: 8aR. Da der sterische Anspruch des *O*-Substituenten ihn in eine equatoriale Position zwingt, sind nur die beiden gezeigten Konformationen energetisch begünstigt. Die Newman-Projektionen zeigen jeweils die relativen 8a-8-Konformationen der beiden Diastereomere.

Des Weiteren wurde im Arbeitskreis Geyer für eine Vielzahl analoger bityklischer Systeme beobachtet, dass die Hydroxylgruppe an C-8 und der Schwefelsubstituent des Brückenkopfs immer *cis* zueinander stehen, was auch in den in dieser Arbeit gezeigten Ringschlüssen, sowohl für die Schwefel- als auch den Sauerstoff-substituierten Brückenkopf der Fall ist. Grund dafür könnte ein dirigierender Einfluss der Hydroxylgruppe an C-8 sein, der nur für die spätere *S*-Konfiguration und die damit verbundene Konformation des Sechsrings zu erklären ist. Nur in

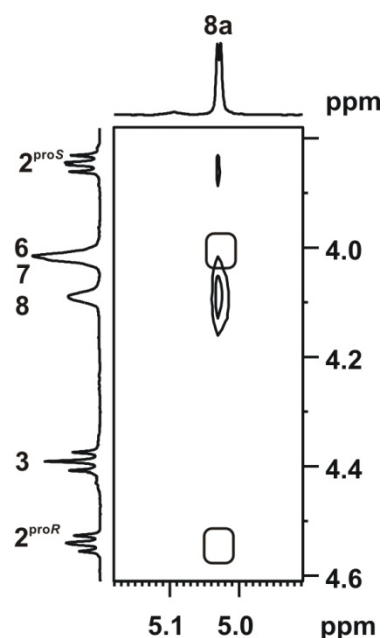
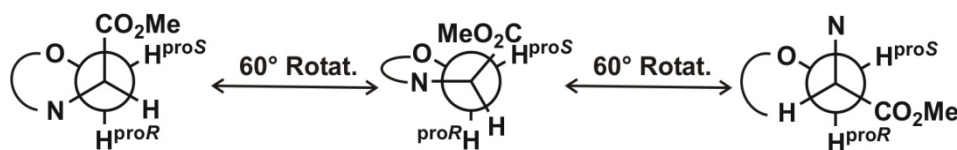


Abbildung 3-15: Ausschnitt aus dem ROESY-Spektrum der Verbindung 31. Zwischen 8a-H und 7-H ist kein ROE-Kontakt zu erkennen, ebenso nicht zwischen 8a-H und 2-H<sup>proR</sup> (erwartete Bereich umrandet).

diesem Fall liegen die dirigierende Hydroxylgruppe an C-8 und der Brückenkopf räumlich nahe genug (Abbildung 3-14). Ein weiterer Hinweis auf die Konfiguration des Brückenkopfes lässt sich über ROE-Kontakte finden. Im Falle des *R*-Diastereomers würde man einen Kontakt zwischen dem axialen Brückenkopfproton und dem ebenfalls axialen Proton an Position 7 erwarten. Dieser ist in dem in Abbildung 3-15 gezeigten Ausschnitt des ROESY-Spektrums jedoch nicht zu erkennen, was die Annahme der *S*-Konfiguration bestätigt, da hier die beiden Protonen auf unterschiedlichen Ringseiten liegen. Des Weiteren lässt sich anhand des ROE-Kontakts zwischen dem Proton am Brückenkopf und einem der beiden diastereotopen Protonen an Position 2 eine diastereotopie Zuordnung der Methylengruppe treffen. Bei dem Proton, das einen ROE-Kontakt mit dem Brückenkopf zeigt, handelt es sich um das 2-H<sup>proS</sup>.



Die Zuordnung der diastereotopen Protonen ist Voraussetzung für die folgende Analyse des Ringpuckerings des Fünfrings. Drei mögliche Konformationen der Bindung zwischen C-2 und C-3 sind zunächst in Abbildung 3-16 gezeigt.



**Abbildung 3-16:** Mögliche Konformationen des Oxazolidinrings: links: (+)gestaffelt, Mitte: verdeckt, rechts (–)gestaffelt.

Anhand der Kopplungskonstanten und der ROE-Kontakte ist nun eine Unterscheidung der unterschiedlichen Konformere möglich. Für die rechts gezeigte (–)gestaffelte Anordnung, würde man anhand der Karplus-Kurve,<sup>[110]</sup> welche die Größe der  $^3J_{H,H}$ -Kopplung mit dem Diederwinkel verknüpft, eine große  $^3J_{2-H^{proS},3-H}$ -Kopplung und eine eher kleinere  $^3J_{2-H^{proR},3-H}$ -Kopplung, sowie ROE-Kontakte zwischen  $2-H^{proR}$  und 3-H als auch zwischen  $2-H^{proS}$  und 8a-H erwarten. Für die links gezeigte (+)gestaffelte Anordnung würde man hingegen für beide diastereotopen Protonen eine mittlere  $^3J_{H,H}$ -Kopplung und für beide diastereotopen Protonen einen etwa gleich starken ROE-Kontakt zum 3-H erwarten. Die in der Mitte gezeigte, verdeckte Anordnung lässt eine große  $^3J_{2-H^{proR},3-H}$ -Kopplung sowie eine kleine  $^3J_{2-H^{proS},3-H}$ -Kopplung erwarten. Zudem sollte ein starker ROE-Kontakt zwischen  $2-H^{proR}$  und 3-H zu beobachten sein sowie ein schwächerer zwischen  $2-H^{proS}$  und 8a-H. Tabelle 3-4 zeigt die gemessenen Kopplungskonstanten für das Oxazolidin-

**Tabelle 3-4:** Gemessene Kopplungskonstanten der diastereotopen Protonen und dem Proton an Position 3 und die daraus anhand der Karplus-Gleichung berechneten Diederwinkel  $\phi$ .

	$^3J_{2-H^{proS},3-H}$	$\phi_{2-H^{proS},3-H}$	$^3J_{2-H^{proR},3-H}$	$\phi_{2-H^{proR},3-H}$
<b>31</b>	6.3	28/146	8.0	10
<b>27</b>	6.0	31/144	7.5	17
<b>32 (NMR)</b>	5.3	36/140	7.6	16
<b>32 (x-ray)</b>	-	77	-	47

lactam **31** verglichen mit dem analogen Thiazolidinlactam **27** und die sich anhand der Karplus-Gleichung ergebenden Diederwinkel. Es ist deutlich zu erkennen, dass die ermittelten Werte mit

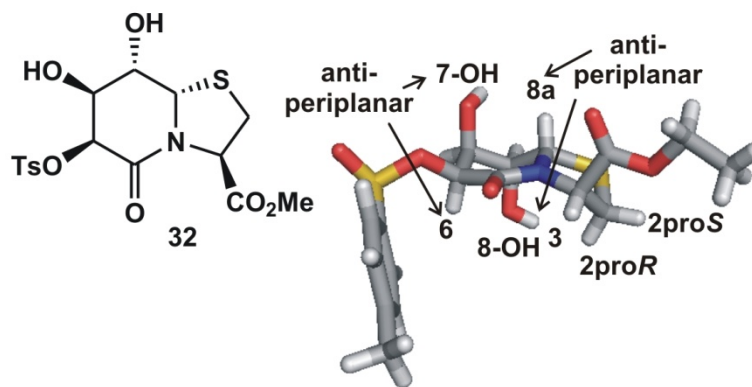
keinem der drei gezeigten Konformere exakt in Einklang zu bringen sind. Der Fünfring ist in Lösung vermutlich zu flexibel, so dass sich ein Gleichgewicht verschiedener Konformere einstellt. Vermutlich liegt das Gleichgewicht zwischen der (–)gestaffelten und der verdeckten Anordnung vor. Dies würde gut die für  $2-H^{proS}$  beobachteten mittleren Kopplungskonstanten erklären, da der Einfluss der unterschiedlichen Konformationen für die Kopplung des  $2-H^{proS}$  deutlich stärker ist als für das  $2-H^{proR}$ . Auch auf Grund des ROESY-Spektrums ist in diesem Fall

keine eindeutige Zuordnung möglich, da das Kreuzsignal zwischen 2-H<sup>proR</sup> und 3-H zu dicht an der Diagonalen liegt.

Der ROE-Kontakt zwischen 2-H<sup>proS</sup> und 8a-H deutet zumindest darauf hin, dass die (–)gestaffelte Konformation einen deutlichen Beitrag leistet. Unterstrichen wird die Annahme des Gleichgewichtes durch die Betrachtung der Kristallstruktur des an Position 6 tosylierten Thiazolidinlactams **32**

(Abbildung 3-17).<sup>[111]</sup> Die aus den Kopplungskonstanten erhaltenen Diederwinkel stimmen nicht mit den aus der Kristallstruktur bestimmten Werten überein, was darauf hindeutet, dass der Ring in Lösung wesentlich flexibler ist. Die Werte sind ebenfalls in Tabelle 3-4 gezeigt. Des Weiteren ist in der Kristallstruktur deutlich die *cis-trans-cis*-Anordnung

der Hydroxylgruppen und des Heteroatoms am Brückenkopf zu erkennen, die, wie in Abbildung 3-2 gezeigt, die strukturelle Voraussetzung für die Synthese bizyklischer Hydroxypyridinone darstellt.

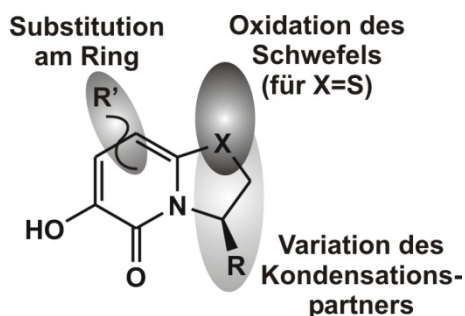


**Abbildung 3-17:** Struktur des an Position 6 tosylierten Thiazolidinlactams **32** und ein Ausschnitt aus der entsprechenden Kristallstruktur. Neben dem Ringpuckering ist deutlich die antiperiplanare Stellung der 7-OH und des 6-H sowie der 8-OH und des 8a-H zu erkennen.

Zusammenfassend gelang somit die Darstellung vier unterschiedlicher polyzyklischer Lactame (**27**, **28**, **30** und **31**), die im Folgenden hinsichtlich ihres Eliminierungsverhaltens untersucht werden sollten. Die Synthese der Hydroxypyridinone ausgehend von den beschriebenen polyzyklischen Lactamen ist in den nun folgenden Kapiteln gezeigt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden die einzelnen Lactame hierbei separat betrachtet. Des Weiteren gelang durch die Isolierung der Thiazolidine **26(S)** und **29(S)** ein weiterer mechanistischer Einblick in die Bildung des Thiazolidinlactame **27** respektive **30**.

### 3.4 Darstellung der HOPOs ausgehend von bizyklischen Lactamen

Ausgehend von den im vorherigen Kapitel synthetisierten bi- bzw. trizyklischen Lactamen (**27**, **28**, **30** und **31**), sollten nun verschiedene Hydroxypyridinonderivate generiert werden (Abbildung 3-18), die sich im zusätzlichen Heteroatomsubstituenten X (Kapitel 3.4.6) und dem



**Abbildung 3-18:** Mögliche Ansätze für die Modifikation des bizyklischen Hydroxypyridinonbausteins. Denkbar wäre das Anbringen weiterer Substituenten am Ring, die Oxidation des Schwefels und nicht zuletzt die Variation der zur Reaktion gebrachten Kondensationspartner.

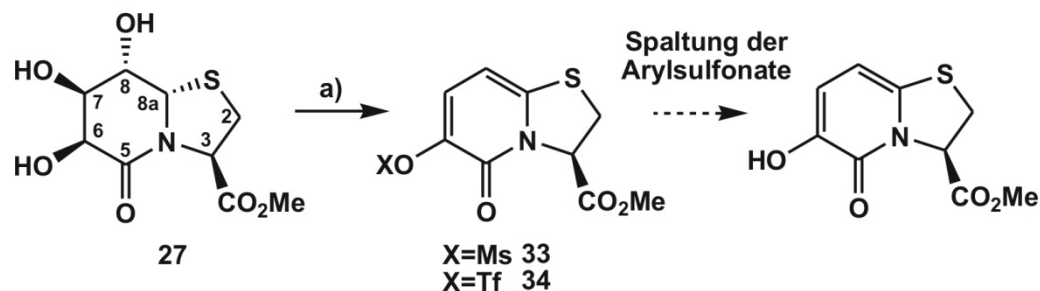
Rest R unterscheiden (siehe Kapitel 3.4.1-3.4.3 sowie 3.4.5 und 3.4.6). Letzterer sollte sowohl einen Einfluss auf die Reaktivität des Systems haben als auch im Weiteren z.B. als Ligationsstelle genutzt werden können (Kapitel 3.5). Weitere denkbare Modifikationen des Hydroxypyridinons liegen in der Oxidation des Schwefelatoms zum Sulfon (vgl. Kapitel 3.4.4), dies sollte die elektronischen Eigenschaften des Pyridinonrings stark beeinflusse, und in der Installation weiterer Substituenten am Pyridinonring (vgl. Kapitel 3.4.7).

#### 3.4.1 Synthese des HOPOs **39** nach Weg A ausgehend von Thiazolidinlactam **27**

Aus früheren Arbeiten war bereits bekannt, dass sich mesylierte (**33**) bzw. triflierte Hydroxypyridinone (**34**) leicht in zwei bzw. drei Stufen über das aus  $\gamma$ -Glucuronolacton und L-Cysteinmethylester-Hydrochlorid dargestellte bizyklische Thiazolidinlactam **27**<sup>[94]</sup> synthetisieren lassen. Bei diesen Bausteinen handelt es sich bereits um wichtige Intermediate der Hydroxypyridinonsynthese, die konzeptionell in Abbildung 3-3 als Weg A vorgestellt wurde. Zur Darstellung des freien Hydroxypyridinons ist lediglich die Spaltung der Arylsulfonate und die damit verbundene Freisetzung der Hydroxylgruppe nötig. Dies ist in Schema 3-5 gezeigt.<sup>[95]</sup>

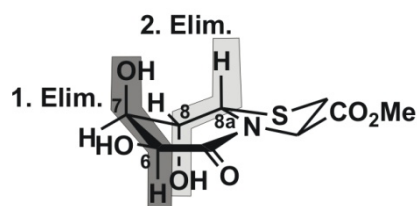
Im Falle des Mesylats **33** wurden die Hydroxylgruppen des bizyklischen Lactams **27** nacheinander mesyliert und dabei gleichzeitig schrittweise eliminiert. Zunächst erfolgte die Mesylierung der Hydroxylgruppe an Position 6, die sich durch die gesteigerte Reaktivität bedingt durch die Nachbarschaft zum Amid selektiv adressieren lässt. Die zweite Mesylgruppe wird an der benachbarten Hydroxylgruppe eingeführt. Bevor auch die verbleibende Hydroxylgruppe an Position 8 mesyliert wird, erfolgt bereits die erste *anti*-Eliminierung unter Abspaltung von Methansulfonsäure und Bildung eines Michael-Systems mit der verbleibenden Hydroxylgruppe

an Position 6, wie durch die Isolierung der entsprechenden Zwischenstufe gezeigt werden konnte.<sup>[94]</sup>



**Schema 3-5: Möglicher Zugang zu Hydroxypyridinonen über die Synthese von Arylsulfonaten (33 und 34).** a) MsCl, DCM/Pyr 1:1, 0 °C→RT, 20 h, 79% (für 33) oder i: Tf<sub>2</sub>O, DCM/Pyr 5:1 0 °C→RT, 2 h, 70%; ii: MsCl, DCM/Pyr 1:1, 0 °C→RT, 20 h 54% (für 34).

Die Regioselektivität dieser ersten Eliminierung lässt sich zum einen mit der relativen Anordnung der Abgangsgruppen und des jeweils benachbarten Protons erklären. Die Hydroxylgruppe an Position 7 und das Proton an Position 6 stehen antiperiplanar zueinander, während die Hydroxylgruppe an Position 6 und das Proton an Position 7 für eine Eliminierung ungünstig, nämlich (–)synklinal, angeordnet sind. Auch eine Eliminierung der Hydroxylgruppe an Position 7 und des Protons an Position 8 mit der Ausbildung der Doppelbindung zwischen C-7 und C-8 ist durch die synklinale Anordnung der beiden Gruppen ungünstig (siehe Abbildung 3-19). Zum anderen ist das Proton an Position 6 gleichzeitig auch das Acideste, was die Eliminierung zusätzlich begünstigt. Ist die verbleibende freie Hydroxylgruppe an Position 8 ebenfalls mesyliert, erfolgt eine zweite *anti*-Eliminierung, wiederum unter Abspaltung

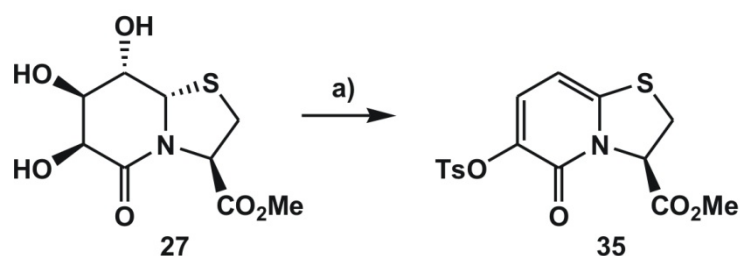


**Abbildung 3-19: Eliminierungsreihenfolge für die Synthese der Arylsulfonate. Die beiden *anti*-Eliminierungen sind zur Verdeutlichung gekennzeichnet.**

von Methansulfonsäure, zum mesylierten Hydroxypyridinon **33**. Ähnlich verläuft die Synthese des Aryltriflats **34**, in der vor der Umsetzung mit Mesylchlorid zunächst die reaktivste Hydroxylgruppe (6-OH) selektiv trifliert wird.

Nach Spaltung der so erhaltenen Arylsulfonate sollte sich in wenigen Stufen das zu Grunde liegende Hydroxypyridinon darstellen lassen. Zunächst wurde auf Grund der bereits geleisteten Vorarbeiten die Synthese des Hydroxypyridinons basierend auf dem Thiazolidinylactam **27** über Weg A (vgl. Abbildung 3-3), die Arylsulfonate bzw. geschützten Hydroxypyridinonderivate, in Angriff genommen werden. Neben den beiden bekannten mesylierten (**33**) bzw. triflierten Hydroxypyridinonen (**34**) sollte mit der Synthese des tosylierten Analogons **35** die Reihe der Arylsulfonate vervollständigt werden, um anschließend deren Spaltung und die damit

verbundene Freisetzung der Hydroxypyridinone möglichst umfassend untersuchen zu können. Die Synthese des tosylierten Derivats **35** gelang ausgehend vom Thiazolidinlactam **27** analog der Synthese des Triflats **34** mit 79% Ausbeute und ist in Schema 3-6 gezeigt.



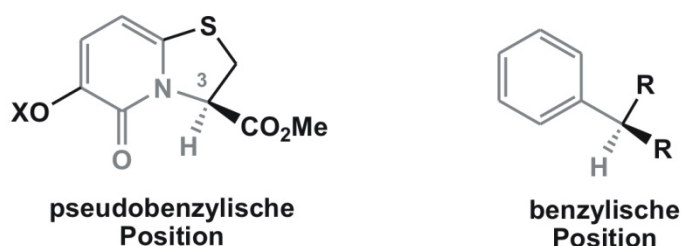
**Schema 3-6: Synthese des tosylierten Hydroxypyridinons 35.** a) i: TsCl, DMAP, Pyr, 0 °C→RT, 6 h, 41%; ii: MsCl, DMAP, Pyr, 0 °C→RT, 16 h, 79%.

Die Abspaltung von Sulfonsäureestern aus Phenolderivaten wurde von Ohigiya und Nishiyama untersucht, die eine milde Spaltungsmethode unter Verwendung von Tetra-butylammoniumfluorid (TBAF) oder Tetraethylammoniumhydroxyd (Et<sub>4</sub>NOH) entwickelten.<sup>[112]</sup>

**Tabelle 3-5: Versuche zur Spaltung der Arylsulfonsäureester.**

Edukt	Reagenz	Ergebnis
<b>35 (Ts)</b>	TBAF, THF, RT → reflux	Kein Produkt isolierbar
<b>33 (Ms)</b>	TBAF, THF, RT → reflux	Kein Produkt isolierbar
<b>34 (Tf)</b>	TBAF, THF, RT → reflux	Spaltung erfolgreich, TBAF nicht abtrennbar
<b>35 (Ts)</b>	NaBH <sub>4</sub> , DMSO, 150 °C <sup>[113]</sup>	Kein Produkt isolierbar

Wie in Tabelle 3-5 zusammengefasst, gelang die Abspaltung der Sulfonsäureester unter Verwendung von TBAF jedoch lediglich für das reaktive Triflat **34**, während die weniger reaktiven tosylierten bzw. mesylierten Verbindungen **35** und **33** nicht entschützt werden konnten. Leider war im Falle der Entschützung des Triflats **34** keine vollständige Abtrennung des TBAF vom entschützten Hydroxypyridinon möglich, so dass nach alternativen Zugängen geforscht werden musste. Auch die Entschützung des tosylierten HOPOs **35** mit der Verwendung von Natriumborhydrid nach einer Vorschrift von Pozsga *et al.*<sup>[113]</sup> lieferte nicht das gewünschte Produkt. Die Entschützung der Arylsulfonate unter alkalischen Bedingungen z.B. unter Verwendung von Kaliumhydroxid in Ethanol<sup>[114, 115]</sup> wurde dagegen nicht untersucht, da dies vermutlich neben der Entschützung des Methylesters auch zur Razemisierung an Position drei geführt hätte. Die hohe Razemisierungstendenz dieser Verbindungsklasse unter basischen Bedingungen ist bedingt durch die hohe Acidität des pseudobenzylischen Protons an Position 3. Abbildung 3-20 vergleicht zur Verdeutlichung die benzyliche Position mit der pseudo-benzylischen Position 3 der HOPO-Derivate. Das Problem der Razemisierung an Position 3 ist literaturbekannt und trat u.a. auch im Verlauf einiger Totalsynthesen des in Kapitel 1.2 vorgestellten ACE-Hemmers (–)-A58365 auf.<sup>[62, 69]</sup>



**Abbildung 3-20:** Die 3-Position in Pyridinonderivaten ist auf Grund des pseudobenzylischen Charakters anfällig für Razemisierung unter basischen Bedingungen.

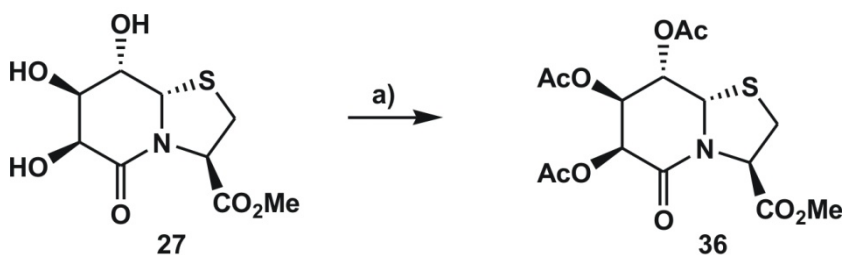
Nachdem Weg A über die Arylsulfonate nicht zum gewünschten freien Hydroxypyridinon führte, wurde versucht, die Strategie über die zweifache Eliminierung zum geschützten Hydroxypyridinon weiter zu verfolgen, aber mit später leichter entfernbaren Schutz- bzw.

Abgangsgruppen zu arbeiten, um die abschließende Entschützung zu erleichtern, die sich bei den zuvor gezeigten Versuchen mit den Arylsulfonaten als Schlüsselstelle herausgestellt hatte. Des Weiteren sollte versucht werden, die direkte Eliminierung des bityklischen Thiazolidinlactams **27** mit Säure herbeizuführen. Durch eine zweifache Eliminierung von Wasser würde auf diesem Weg die direkte Synthese des freien Hydroxypyridinons gelingen. Die durchgeführten Versuche sind in Tabelle 3-6 zusammengefasst.

**Tabelle 3-6:** Eliminierungsversuche zur Darstellung der HOPO-Einheit.

Edukt	Reagenz	Ergebnis
<b>27</b>	6 N HCl	Keine Produktbildung beobachtet
<b>27</b>	6 N H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Keine Produktbildung beobachtet
<b>27</b>	TMSCl	Keine Produktbildung beobachtet
<b>27</b>	Ac <sub>2</sub> O	Triacetat <b>36</b> , 45%
<b>27</b>	BnBr	Keine Produktbildung beobachtet

Die direkte Umsetzung des Triols **27** mit Brønstedt-Säuren lieferte leider kein isolierbares Produkt, ebenso wie die Umsetzung mit der Lewis-Säure TMSCl. Einzig die mit 3.3 eq Essigsäureanhydrid durchgeführten Reaktionen lieferte ein definiertes Produkt, bei dem es sich, wie in Schema 3-7 gezeigt, jedoch um das vollständig geschützte Triacetat **36** handelte. Eine Eliminierung konnte weder in einfacher, noch in zweifacher Form beobachtet werden.



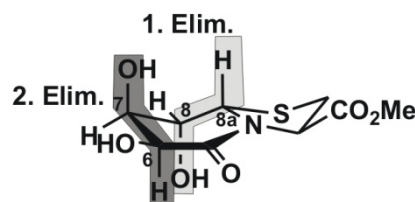
**Schema 3-7:** Die Umsetzung mit Ac<sub>2</sub>O führte lediglich zum Triacetat **36**. Es ließ sich keine Eliminierung beobachten. a) Ac<sub>2</sub>O, Pyridin, RT, 16 h, 45%.

Die Umsetzung mit Benzylbromid und Natriumhydrid in DMF lieferte dagegen ausgehend vom Thiazolidinlactam **27** kein einheitliches Produkt, sondern ein Gemisch verschiedener benzylierter Produkte (Tabelle 3-6).

In der Praxis eignen sich somit lediglich die Arylsulfonate zur Erzeugung des ungesättigten Pyridinonrings. Die Spaltung der Arylsulfonsäureester zur Erzeugung der freien Hydroxypyridinone gelang mit TBAF zwar für das triflierte Derivat **34**, eine komplette Abtrennung des TBAF war jedoch nicht möglich.

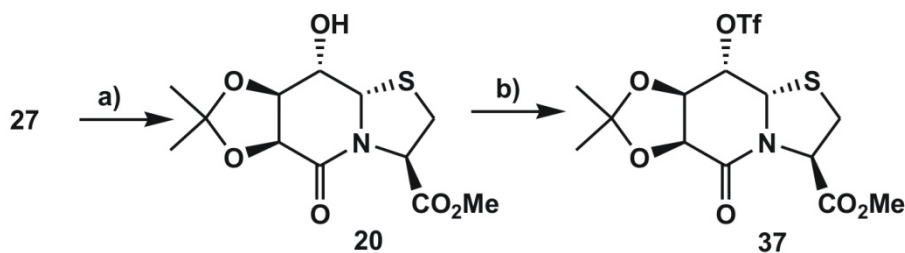
### 3.4.2 Synthese des HOPOs **39** nach Weg B ausgehend von Thiazolidinlactam **27**

Da die Freisetzung der Hydroxylgruppe der geschützten Hydroxypyridinone auf dem bisher beschriebenen Weg A nicht gelang, wurde im Folgenden versucht, den Hydroxypyridinonbaustein über den in Abbildung 3-3 beschriebenen Weg B zu generieren. Dabei sollte die schrittweise Eliminierung allerdings im Gegensatz zur zuvor beschriebenen Route in umgekehrter Eliminierungsreihenfolge vollzogen werden, wie in Abbildung 3-21 gezeigt. Zuerst soll zwischen Position 8 und 8a eliminiert und das aromatische System dann durch abschließende Eliminierung zwischen Position 6 und 7 erhalten werden. Um die Hydroxylgruppe an Position 8 selektiv adressieren zu können, ist es notwendig, die beiden reaktiveren *cis*-ständigen Hydroxylgruppen an Position 6 und 7 zunächst als Acetonid zu schützen, um



**Abbildung 3-21:** Eliminierungsreihenfolge für die Synthese des freien Hydroxypyridinons. Die beiden *anti*-Eliminierungen sind zur Verdeutlichung gekennzeichnet.

dann die verbleibende freie Hydroxylgruppe zu aktivieren. Zur Einführung des Acetonids wurde das Triol **27** in DMF gelöst und mit 2,2-Dimethoxypropan unter Säurekatalyse zum Acetonid **20** mit einer Ausbeute von 84% umgesetzt. Dies ist auch ohne intermediäre Aufreinigung des Triols **27** mit vergleichbarer Gesamtausbeute von 36% über beide Stufen möglich. Das Acetonid **20** ließ sich dann mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in DCM/Pyridin 2:1 in das gewünschte Triflat **37** umwandeln. Die Sequenz ist in Schema 3-8 gezeigt.



**Schema 3-8:** Synthese des acetonidgeschützten Triflats **37**. a) 2,2-DMP, DMF, 60 °C, 18 h, 84% (36% über 2 Stufen ohne Aufreinigung des Triols **27**); b) Tf<sub>2</sub>O, DCM/Pyr 2:1, 0 °C→RT, 4.5 h, 51% Triflat **37** + 33% Monoeliminierungsprodukt **38**.



Bereits die Betrachtung des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums des Triflats **37** ließ dessen hohe Tendenz zur Eliminierung erkennen. Abbildung 3-22 zeigt ausgesuchte  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der Verbindung **37** (dunkelgrau hinterlegt), die über einen Zeitraum von 60 h bei 300 K in  $\text{DMSO}_{\text{d}_6}$  gemessen wurden. Es zeigt sich, dass bereits unter diesen Bedingungen beide zur Pyridinonbildung notwendigen *anti*-Eliminierungen stattfinden. Das intermediär auftretende Monoeliminierungsprodukt **38** (hellgrau hinterlegt) reagiert unter diesen Bedingungen sofort weiter zum gewünschten Hydroxypyridinon **39** (umrandet). Die Bildung des Hydroxypyridinons geht mit der Freisetzung eines Equivalents Aceton einher, das im Spektrum mit [\*] gekennzeichnet ist.

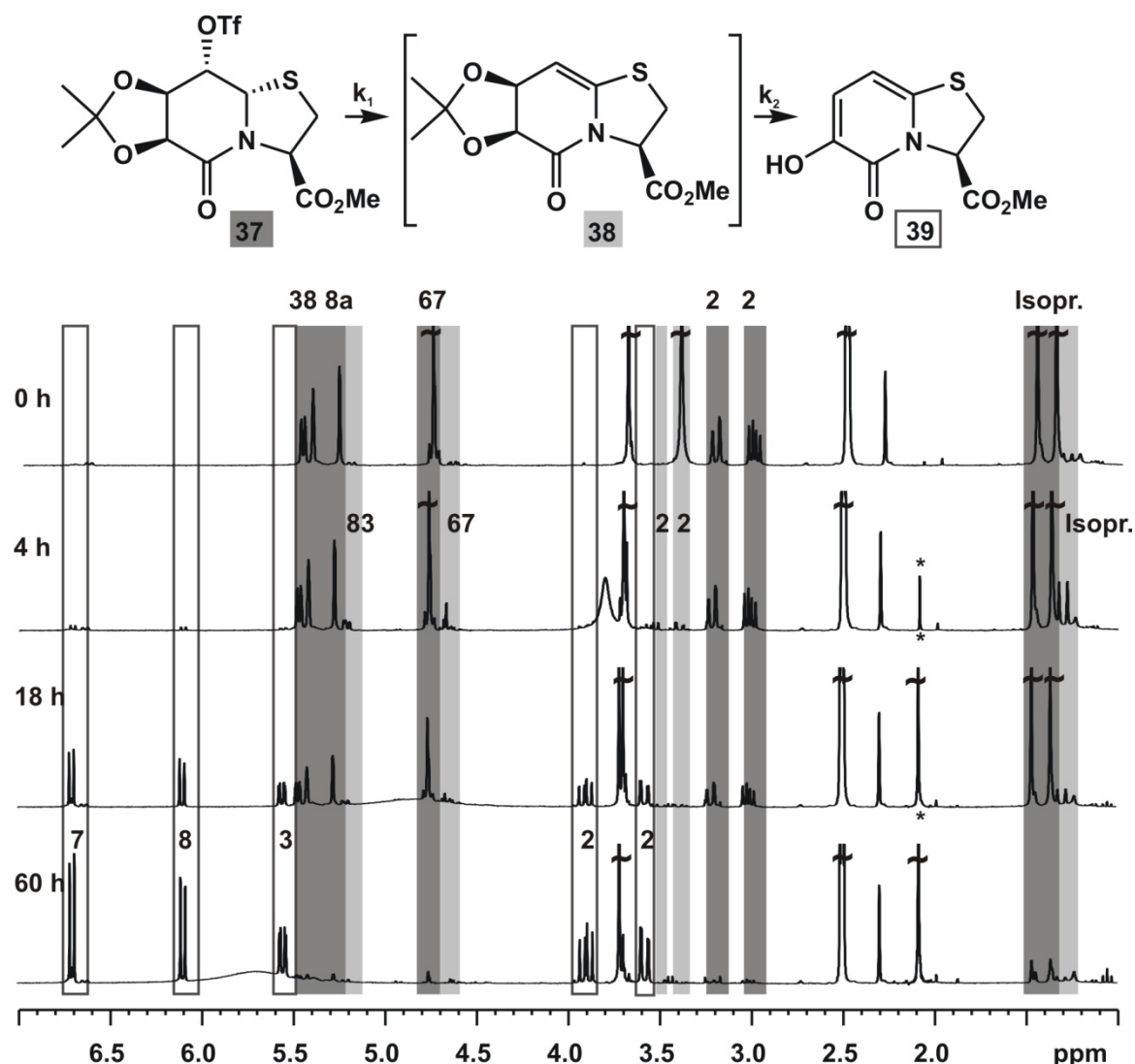
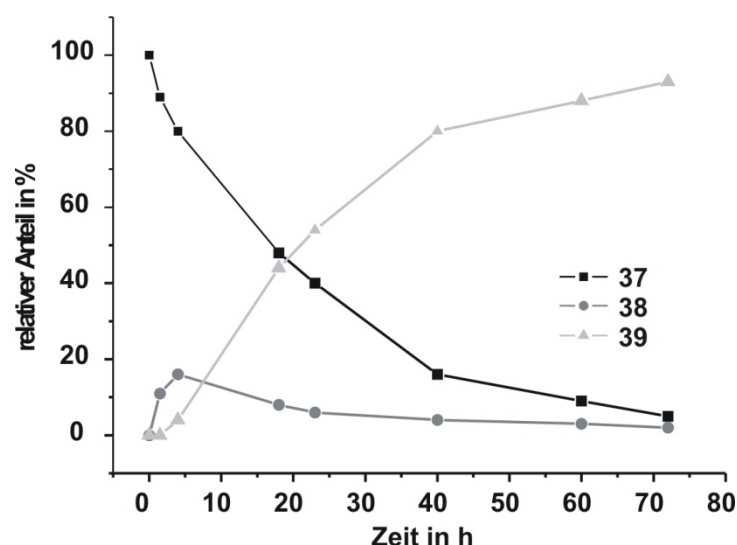


Abbildung 3-22: Umwandlung des Triflats **37** in das Hydroxypyridinon **39**. Der zeitliche Verlauf der Umwandlung wurde mittels  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie verfolgt (300 MHz, 300 K,  $\text{DMSO}_{\text{d}_6}$ ). Dunkelgrau hinterlegt sind die Signale der Ausgangsverbindung **37**, die sich über das Monoeliminierungsprodukt **38** (hellgrau hinterlegt) in das Hydroxypyridinon **39** (umrandet) umwandelt. [\*] kennzeichnet frei werdendes Aceton.



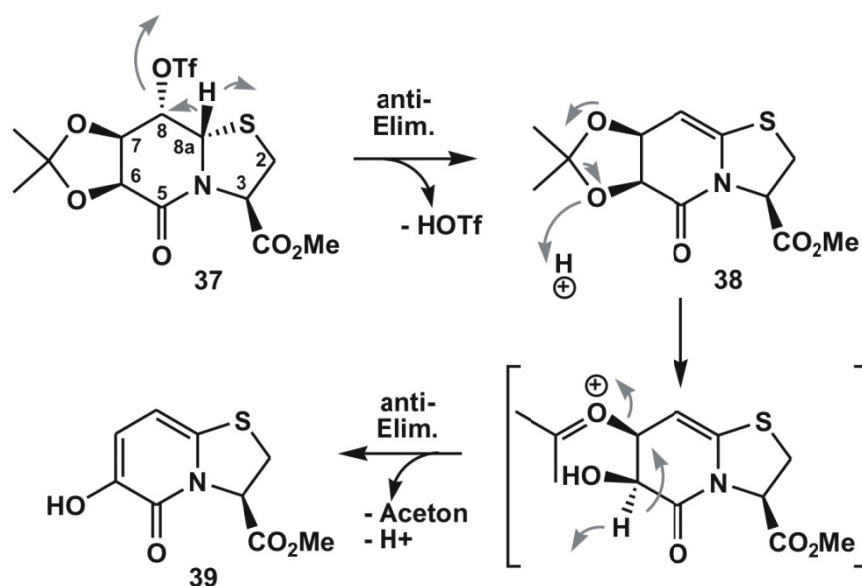


**Abbildung 3-23: Reaktionsdiagramm der Bildung von 39 mit Angabe der aus den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren erhaltenen relativen Konzentration in Abhängigkeit von der Reaktionsdauer. Es handelt sich dabei um zwei nacheinander ablaufende unimolekulare Reaktionen, von denen die erste, die Bildung des Monoeliminierungsprodukts 38, die Geschwindigkeitsbestimmende ist.**

Anhand der gemessenen  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren lassen sich durch die Auftragung der aus den Integralen erhaltenen relativen Anteile der einzelnen Spezies gegen die Zeit Aussagen über die Kinetik der Reaktion treffen (Abbildung 3-23). Das auf diese Weise für die Umsetzung  $37 \rightarrow 38 \rightarrow 39$  erhaltene Diagramm zeigt den typischen Reaktionsverlauf für eine Umwandlung  $A \rightarrow B \rightarrow C$ . Es handelt sich also um eine Reaktion erster Ordnung mit Folgereaktion (ebenfalls unimolekular), bei welcher der erste Schritt, d.h. im betrachteten Fall die Bildung des Monoeliminierungsprodukts 38, der weitaus langsamere und somit geschwindigkeitsbestimmende ist, d.h.  $k_1 \ll k_2$ . Vereinfacht lässt sich die Reaktion somit als eine Umwandlung  $A \rightarrow C$  bzw.  $37 \rightarrow 39$  mit der Geschwindigkeitskonstante  $k_{1\text{app}}$  beschreiben.<sup>[116]</sup>

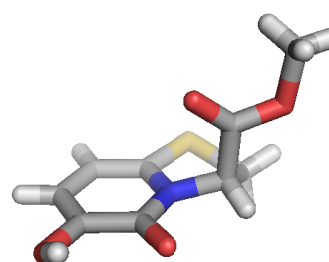
Mechanistisch kann man sich die Umwandlung wie in Schema 3-9 gezeigt erklären. Im ersten Teilschritt erfolgt die Eliminierung von Trifluormethansulfonsäure regioselektiv zwischen Position 8 und 8a unter Bildung des Monoeliminierungsprodukts 38, da das Proton am Brückenkopf mit der Abgangsgruppe einen Winkel von fast  $180^\circ$  einschließt und somit antiperiplanar angeordnet ist. Das Proton an Position 7 und die Abgangsgruppe an Position 8 stehen hingegen (–)synklinale und somit ungünstig für eine Eliminierung. Die freigewordene Säure ist nun in der Lage, die Isopropylidengruppe katalytisch unter Bildung von Aceton zu spalten und so die zweite *anti*-Eliminierung zum Hydroxypyridinon 39 zu bewirken. Die Regioselektivität der zweiten Eliminierung und der damit verbundene Verbleib der Hydroxylgruppe an Position 6 erklärt sich dabei analog. Nur das Proton an Position 6 und der Sauerstoff an Position 7 sind antiperiplanar angeordnet, der Sauerstoff an Position 6 und das Proton an Position 7, deren gemeinsame Eliminierung die Hydroxylgruppe an Position 7 generieren würde, sind hingegen synklinale angeordnet. Der Erhalt der beiden charakteristischen Dubletts für das Pyridinonsystem ( $^3J_{7\text{-H},8\text{-H}} = 7.7 \text{ Hz}$ ) bestätigt diesen Reaktionsverlauf. Befände sich die Hydroxylgruppe an Position 7, würde man für die beiden in diesem Fall isolierten

Ringprotonen an Position 6 und 8 zwei Singulets oder jeweils ein Dublett mit einer deutlich kleineren Kopplungskonstante erwarten, da die  $^4J_{\text{H,H}}$ -Kopplung im Allgemeinen in einem Bereich von 0.9-3.0 Hz liegt.



**Schema 3-9: Vorgeschlagener Mechanismus für die Bildung des Hydroxypyridinons 39.** Die Reaktion verläuft über zwei aufeinanderfolgende Eliminierungsschritte. Im ersten Schritt erfolgt durch die Eliminierung von HOTf regioselektiv der Aufbau der Doppelbindung zwischen C8 und C8a (38). Der zweite Schritt liefert durch eine zweite Eliminierung unter Freisetzung von Aceton das gewünscht Hydroxypyridinon 39.

Die Struktur des Hydroxypyridinons **39** ließ sich eindeutig mit Hilfe der Kristallstrukturanalyse bestimmen. Ein Ausschnitt aus der erhaltenen Kristallstruktur ist in Abbildung 3-24 gezeigt. Es ist deutlich zu erkennen, dass das verbleibende Stereozentrum an Position 3 einheitlich *R*-konfiguriert vorliegt. Zwar ist es möglich, dass lediglich das *R*-konfigurierte Enantiomer kristallisiert, doch unter den leicht sauren Reaktionsbedingungen sollte im Gegensatz zu basischen Bedingungen keine Razemisierungsgefahr für die pseudobenzylische Position bestehen.



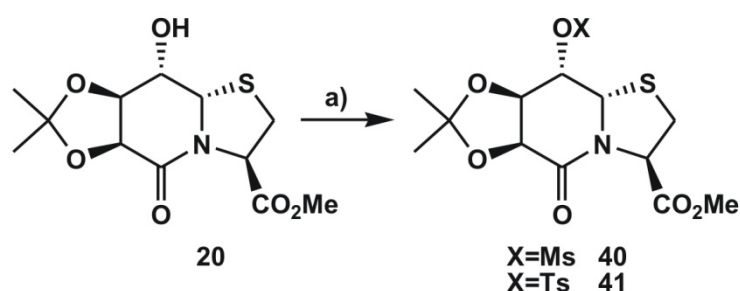
**Abbildung 3-24: Ausschnitt aus der Kristallstruktur des Hydroxypyridinons 39.**

Die auftretende Eliminierung ausgehend vom Triflat **37** ist hinsichtlich der Isolierung des intermediär auftretenden

Monoeliminierungsprodukts **38** schwierig zu steuern, da die gesamte Umsetzung sehr anfällig für kleinste Wechsel in den Reaktionsbedingungen ist. Wurde zum Beispiel in der oben gezeigten Kinetik das Monoeliminierungsprodukt **38** nur in kleinen Mengen beobachtet, reichert es sich in einem später gezeigten Konkurrenzexperiment deutlich stärker in der Lösung an, bei dem die

Umsetzung der Acetonide **20** und **51** mit  $\text{ Tf}_2\text{O}$  in  $\text{ DCM/Pyridin } 5:1$  verglichen wurde (vgl. Abbildung 3-27). Ein ausschlaggebender Faktor ist dabei sicherlich die Temperatur, da eine erhöhte Temperatur die Eliminierung und somit die Ausbildung des HOPOs begünstigen sollte, sowie das verwendete Lösungsmittel. Weiterhin interessant ist die Beobachtung, dass in Gegenwart von Natriumazid die Reaktion vollständig auf der Stufe des Monoeliminierungsprodukts **38** gehalten werden kann. Eine Substitution hingegen konnte nur in Spuren beobachtet werden (vgl. Abbildung 5-2).

Da das Triflat **37** bereits bei der säulenchromatographischen Aufreinigung teilweise eliminierte, sollte die Eliminierung ausgehend von vergleichsweise schlechteren Abgangsgruppen versucht werden, um so eine zwischenzeitliche Reinigung zu ermöglichen, da sich das Hydroxypyridinon ohne Aufreinigung der Zwischenstufe nur schwer von den Resten der Trifluormethansulfonsäure abtrennen und in sauberer Form isolieren lässt. Dazu wurde das mesylierte (**40**) bzw. das tosylierte Acetonid (**41**) ausgehend vom Acetonid **20** nach Schema 3-10 synthetisiert.



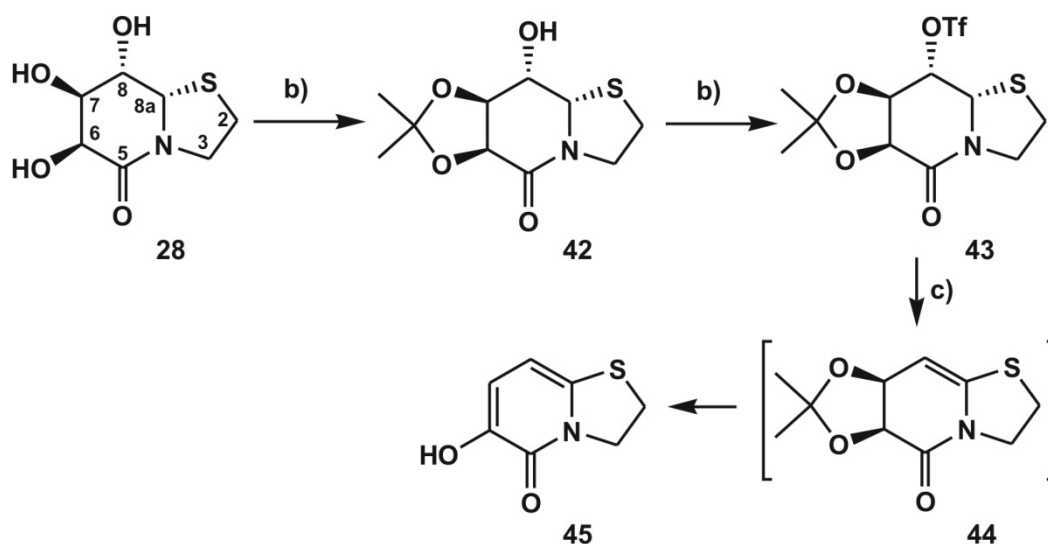
**Schema 3-10: Synthese weitere Eliminierungsvorstufen:** Für das Mesylderivat **40**: a)  $\text{ MsCl, DMAP, NEt}_3, \text{ Pyr/DCM } 1:1, 0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}, 2\text{ h}, 93\%$ . Für das Tosylderivat **41**: a)  $\text{ TsCl, DMAP, Pyr, } 0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}, 1.5\text{ h}, 83\%$ .

Die beiden aktivierten Acetonide **40** und **41** ließen sich mit dem jeweiligen Sulfonsäurechlorid in sehr guten Ausbeuten darstellen und im Gegensatz zum triflierten Analogon **37** ohne auftretende Eliminierung säulenchromatographisch aufreinigen. Um im Anschluss die Generierung des Hydroxypyridinons herbeizuführen, wurden die jeweiligen Edukte in Pyridin gelöst und, nachdem bei RT keine Eliminierung beobachtet wurde, die Temperatur sukzessive bis zur Siedetemperatur des Lösungsmittels erhöht. Auch in diesem Fall konnten jedoch lediglich die Edukte detektiert werden, so dass die Synthese des Pyridinons **39** trotz der oben beschriebenen Aufarbeitungsschwierigkeiten im Weiteren über die triflierte Verbindung **37** erfolgte.

Zusammenfassend konnte die erfolgreiche Synthese des Hydroxypyridinons **39** über eine zweifache, schrittweise verlaufende Eliminierungssequenz durchgeführt werden. Dabei besitzt lediglich das Triflat **37** genügend Reaktivität zur Eliminierung. Die Substanzklasse der bityklischen Hydroxypyridinone wurde anschließend hinsichtlich ihrer chelatisierenden und physikalischen Eigenschaften untersucht (Kapitel 3.6 und 3.7).

### 3.4.3 Synthese von HOPO-Derivaten ausgehend von Thiazolidinlactam **28**

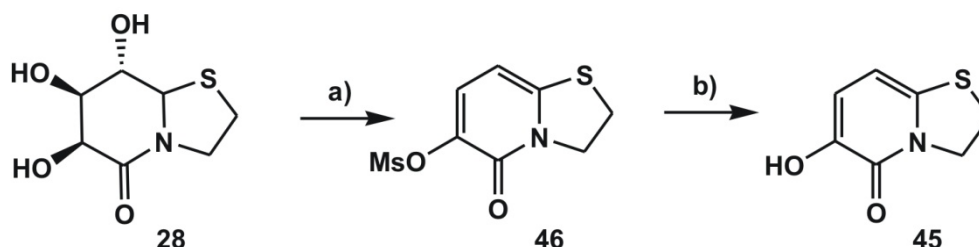
In Analogie zu dem im vorherigen Kapitel beschriebenen, auf Cysteinmethylester basierenden System **27** sollte auch ausgehend vom auf Cysteamin basierenden 6,5-bizyklischen Thiazolidinlactam **28** die Eliminierung zum Hydroxypyridinon möglich sein. Da im Falle des Thiazolidinlactams **27** die schrittweise Eliminierung ausgehend von der acetalgeschützten Verbindung **20** erfolgreich war, wurde auch das Triol **28** mit 2,2-DMP in DMF unter Säurekatalyse mit einer Ausbeute von 82% in das Acetonid **42** überführt. Mit diesem steht nun ein geeigneter Vorläufer für die in Abbildung 3-3 gezeigte selektive Aktivierung einer Hydroxylgruppe in Verbindung mit einer schrittweisen Eliminierung zur Darstellung von Hydroxypyridinonen zur Verfügung (Weg B). Für die Synthese des Hydroxypyridinons **45** wurde die verbleibende freie Hydroxylgruppe des Acetonids **42** mit  $\text{TiF}_2\text{O}$  aktiviert. Das so gebildete Triflat **43** besitzt eine ebenso hohe Eliminierungstendenz wie das auf Cysteinmethylester basierende Triflat **37**, da ebenfalls bereits im NMR-Röhrchen die zweifache Eliminierung zum Hydroxypyridinonbaustein **45** zu beobachten war. Das Monoeliminierungsprodukt **44** ließ sich zwar in Spuren isolieren, reagierte aber auch in Lösung weiter zum Hydroxypyridinon **45**. Das isolierte, gereinigte Triflat **43** wurde aus diesem Grund wieder in DCM/Pyridin 5:1 gelöst und die Reaktionslösung zur Beschleunigung der Reaktion auf 60 °C erwärmt. Das Hydroxypyridinon **45** ließ sich so mit einer Ausbeute von 95% isolieren. Die komplette Reaktionssequenz ist in Schema 3-11 gezeigt.



Schema 3-11: Synthese des auf Cysteamin basierenden Hydroxypyridinons **45**. a) 2,2-DMP, DMF,  $p\text{TsOH}$ , 60 °C, 18 h, 82%; b) DCM/Pyr 5:1, 0 °, 90 min, 68% Triflat **43** + 9% HOPO **45**; c) DCM/Pyr 5:1, RT  $\rightarrow$  60 °C, 19 h, 95%.

Da das Hydroxypyridinon **45** kein epimerisierungsanfälliges Stereozentrum wie das auf Cysteinmethylester basierende System besitzt (vgl. Kapitel 3.4.1), sollte hier auch die Synthese ausgehend vom mesylierten Derivat **46** gelingen (Weg A; Abbildung 3-3). Das mesylierte HOPO-

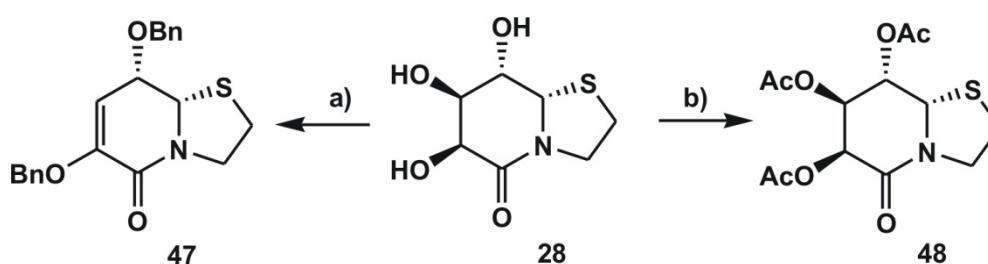
Derivat **46** ließ sich ausgehend vom Triol **28** mit einem Überschuss an Mesylchlorid und katalytischen Mengen DMAP, analog zu der in Kapitel 3.4.1 beschriebenen Synthese der Aryltriflate, mit einer Ausbeute von 64% darstellen. Die Entschützung mit KOH in Ethanol lieferte laut Reaktionskontrolle zwar das freie HOPO **45**, jedoch ließ sich das Produkt nicht sauber isolieren bzw. kristallisieren. Dieser alternative Zugang ist in Schema 3-12 dargestellt.



**Schema 3-12:** Der alternative Zugang zum HOPO **45** lieferte zwar laut Reaktionskontrolle freies Hydroxypyridinon, dieses ließ sich aber im Gegensatz zur Synthese über die Acetalroute nicht kristallisieren und somit nicht richtig aufreinigen. a) MsCl, DMAP, DCM/Pyr 1:1, RT, 18 h 64%; b) KOH, Ethanol, reflux, 6 h.

Die Synthese des HOPOs **45** ausgehend vom mesylierten Derivat **46** wurde nicht weiter verfolgt, da die Synthese über die Acetalroute in guten bis sehr guten Ausbeuten verläuft, und sauberes, kristallines Produkt liefert.

Des Weiteren wurde auch für das auf Cysteamin-basierende System **28** versucht, die direkte Eliminierung zum Hydroxypyridinon mit leichter abspaltbaren Schutz- respektive Abgangsgruppen zu beschreiten. Dazu wurde das Triol **28** zum einen mit Essigsäureanhydrid in Pyridin und zum anderen mit Benzylbromid und Natriumhydrid in DMF umgesetzt (Schema 3-13).

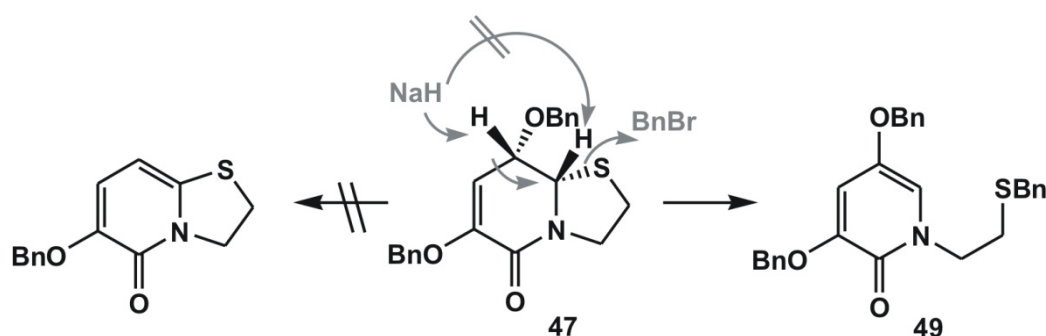


**Schema 3-13:** a) Setzt man das Triols **28** mit Benzylbromid und Natriumhydrid um, erhält man lediglich das Monoeliminierungsprodukt **47** und nicht das gewünschte Hydroxypyridinon: NaH, BnBr, DMF, 0 °C → RT, 16 h, 75%. b) Die Umsetzung mit Ac<sub>2</sub>O ergab lediglich das dreifach geschütztes Triol **48**. Eine Eliminierung konnte nicht beobachtet werden: Ac<sub>2</sub>O, DMAP, Pyridin, RT, 2 h, 73%.

Die Umsetzung mit 5 eq Benzylbromid und 7 eq Natriumhydrid in DMF lieferte mit einer Ausbeute von 75% das Monoeliminierungsprodukt **47**, das aber nicht mehr zum Hydroxypyridinon eliminierte. Die Verwendung von Essigsäureanhydrid führte lediglich zum dreifach geschützten Triol **48** (73% Ausbeute). Eine Eliminierung konnte weder in einfacher,

noch in zweifacher Form beobachtet werden. Eigentlich handelt es sich zwar beim Acetat im Vergleich mit dem Benzylalkoholat um die bessere Abgangsgruppe, doch wurde bei der Benzylierung mit NaH die deutlich stärkere Base im Vergleich mit Pyridin eingesetzt, so dass in diesem Fall zumindest das Monoeliminierungsprodukt erhalten werden konnte. Die auf Basis des auf Cysteinmethylester-basierenden Systems getätigte Aussage, dass in der Praxis lediglich die Arylsulfonate zur Erzeugung des ungesättigten Pyridinonrings geeignet sind, wird von den oben beschriebenen Experimenten somit bestätigt.

Setzte man das erhaltene Monoeliminierungsprodukt **47** mit weiteren Äquivalenten NaH und Benzylbromid um, gelangte man nicht wie zunächst erwartet zum benzylgeschützten Hydroxypyridinonderivat, sondern, durch Öffnung des Fünfrings zum benzylgeschützten Dihydroxypyridinonderivat **49**. Interessanterweise wird im Gegensatz zu den analogen Cysteinesterderivaten hier nicht eine Dehydroamino-säure gebildet,<sup>[117, 118]</sup> da durch das Fehlen des Esters nicht das Proton an Position 3, sondern das an Position 8 das acideste Proton darstellt. Die Reaktion ist in Schema 3-14 gezeigt, die grauen Pfeile zeigen den postulierten Reaktionspfad.



**Schema 3-14:** Die Reaktion des Monoeliminierungsprodukts **47** mit 7 eq NaH und 5 eq BnBr führte zur Öffnung des Fünfrings und nicht zur Bildung des links gezeigten Hydroxypyridinonderivats (DMF, 0 °C → RT, 75%).

Nach der Abstraktion des Protons an Position 8 erfolgt die Öffnung des Fünfrings unter der Aromatisierung des Sechsrings und der Bildung des Thioethers. Dass es sich bei Verbindung **49** wirklich um die in Schema 3-14 gezeigte Struktur handelt, lässt sich mit Hilfe der NMR-Spektroskopie belegen. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung ist in Abbildung 3-25 gezeigt. Charakteristisch sind die beiden Dubletts im aromatischen Bereich mit einer Kopplung von 2.8 Hz. Dies ist charakteristisch für eine <sup>4</sup>J<sub>meta</sub>-Kopplung<sup>[119]</sup> und kann den beiden Protonen 7-H und 8a-H im Pyridinonring zugeordnet werden. Des Weiteren zu sehen ist ein Ausschnitt aus dem HMBC-Spektrum. Die beiden gekennzeichneten Signale belegen zum einen das Vorhandensein eines Protons an C-8a und zum anderen die Verknüpfung der Thiobenzylgruppe

an C-2. Beide strukturellen Merkmale sind nur mit der in Schema 3-14 beschriebenen Öffnung des Fünfrings vereinbar.

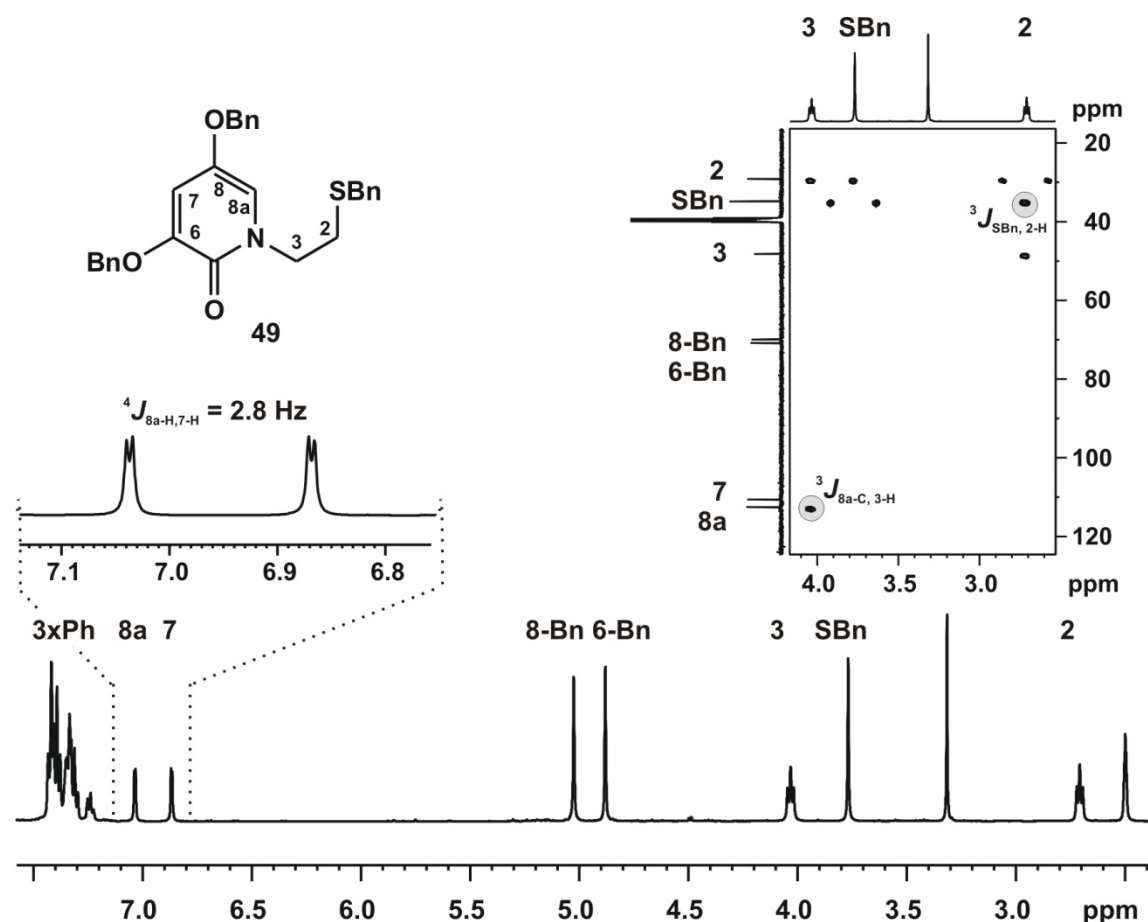
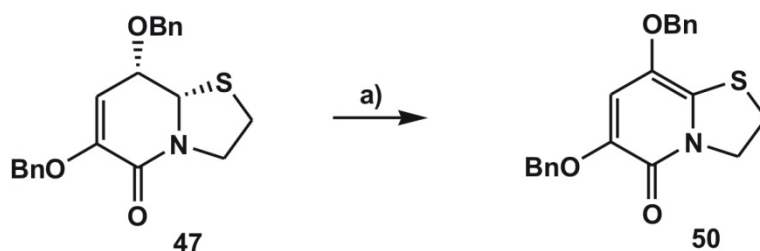


Abbildung 3-25:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des geschützten Dihydroxypyridinons **49**; vergrößert dargestellt ist die charakteristische  $^4J_{\text{meta}}$ -Kopplung. Des Weiteren ist ein Ausschnitt aus dem HMBC-Spektrum gezeigt. Die beiden gekennzeichneten Signale belegen das Vorhandensein eines Protons an C-8a sowie die Existenz der SBn-Gruppe an C-2.

Eine weitere interessante Möglichkeit ausgehend vom Monoeliminierungsprodukt **47** ist die in Schema 3-15 gezeigte Darstellung des Dihydroxypyridinons **50**, bei dem im Gegensatz zum zuvor beschriebenen Derivat **49** der Fünfring geschlossen ist. Diese Transformation lässt sich durch die Oxidation mit aktiviertem Braunstein in Toluol bei 70 °C erreichen.<sup>[120, 121]</sup>

Bemerkenswert ist der hohe Substitutionsgrad und die damit verbundene hohe Zahl an Heteroatomen, die am Pyridinonring angebracht werden können. Leider gelang weder für das Hydroxypyridinonderivat **49** noch für das Derivat **50** die Entschützung der Benzylether durch katalytische Hydrierung mit Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle, so dass lediglich die geschützten Derivate erhalten wurden. Diesbezüglich sei auf Kapitel 3.7 verwiesen, in dem gezeigt wird, dass die Reaktionsträgheit der schwefelsubstituierten Hydroxypyridinone auf die vergiftende Wirkung des Schwefels auf den Katalysator zurückzuführen ist.





**Schema 3-15: Synthese des hoch substituierten Pyridinons 50 durch Oxidation des Monoeliminierungsprodukts 49 mit aktiviertem Braunstein. a)  $\text{MnO}_2$  (20 eq), Toluol, reflux, 3 h, 73%.**

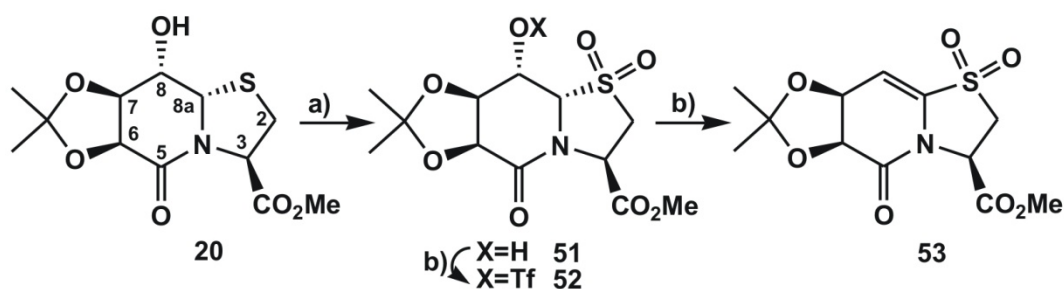
Zusammenfassend ist zum einen die Darstellung eines Hydroxypyridinons **45** basierend auf Cysteamin gelungen. Zum anderen liefert die Reaktion des Thiazolidinlactams **28** mit Natriumhydrid und Benzylbromid über das Monoeliminierungsprodukt **47** einen Zugang zu den hoch substituierten, benzylgeschützten Hydroxypyridinonen **49** und **50**.

### 3.4.4 Oxidation des Schwefels zum Sulfon und dessen Einfluss auf die Eliminierung

Mit der Synthese eines Sulfon-substituierten Hydroxypyridinons sollte verglichen mit den beiden Derivaten **39** und **45** ein deutlich elektronenärmeres HOPO-Derivat erhalten werden und im Folgenden die Unterschiede bezüglich der chelatisierenden Eigenschaften untersucht werden. Des Weiteren ist das Sulfon-Analogon ein wichtiges HOPO-Derivat, zur Untersuchung der Reaktivität der Hydroxypyridinone bezüglich der Reduktion zu den zu Grunde liegenden Piperidinonen (siehe Kapitel 3.7). Da die Eliminierung bei den bisher gezeigten Synthesen der Hydroxypyridinonbausteine **39** und **45** durch die Instabilität der triflierten Verbindungen **37** und **43** nicht sehr einfach zu steuern war (siehe Kapitel 3.4.2 und 3.4.3), sollte die Oxidation zum Sulfon bereits auf der Stufe des jeweiligen Acetonids durchgeführt werden, um so auch weitere Einblicke in den Ablauf der zweistufigen Eliminierung zu erlangen.

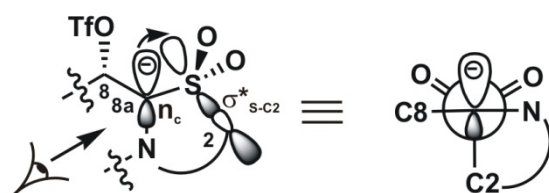
Die Oxidation zum Sulfon **51** gelang mit *m*CPBA als Oxidationsmittel ausgehend vom Acetonid **20**, wie in Schema 3-16 gezeigt, mit einer Ausbeute von 85%. Die Hydroxylgruppe des Sulfons ließ sich mit  $\text{TiF}_2\text{O}$  in DCM/Pyridin 2:1 aktivieren. Das so erhaltene Triflat **52** konnte jedoch nur in Spuren isoliert werden, da die Eliminierung zum Monoeliminierungsprodukt **53** bereits in der Reaktionslösung stattfand, allerdings blieb die Bildung des Hydroxypyridinons unter diesen Bedingungen weitestgehend aus. Das Monoeliminierungsprodukt **53** ließ sich ausgehend vom Acetonid **51** mit einer Ausbeute von 90% darstellen (Schema 3-16). Alternativ ist im Fall des Sulfons bereits die Aktivierung mit Mesylchlorid ausreichend um ausgehend vom Acetonid **51** das Monoeliminierungsprodukt **53** zu erhalten (77%).





**Schema 3-16:** Oxidation zum Sulfon und anschließende Aktivierung mit  $\text{Tf}_2\text{O}$  liefert selektiv das Monoeliminierungsprodukt **53**. a) *m*CPBA, EtOAc, RT, 18 h, 85%; b)  $\text{Tf}_2\text{O}$ , DCM/Pyr 2:1, 0 °C  $\rightarrow$  RT, 4.5 h, 90% (alternativ: MsCl, Pyridin, 60 °C, 18 h, 77%).

Hier zeigt sich bereits der deutliche Reaktivitätsunterschied, der durch die Oxidation zum Sulfon hervorgerufen wird. Die Instabilität des intermediär auftretenden Triflats **52** im Vergleich zu **37** lässt durch die gesteigerte Acidität des 8a-H erklären, was die Eliminierung von TfOH begünstigen sollte. Die Gründe für die gesteigerte Acidität in  $\alpha$ -Stellung zum Sulfon wurden in der Literatur teils kontrovers diskutiert. In den 60er und 70er Jahren war die Stabilisierung durch die d-Orbitale des Schwefels anerkannt, wie Arbeiten von Cram<sup>[122]</sup>, Lipscomb<sup>[123]</sup> und Kaiser<sup>[124]</sup> zeigen. Schleyer, Clark, Houk und weitere Mitarbeiter zeigten jedoch, dass diese Stabilisierung vernachlässigbar sein könnte.<sup>[125]</sup> Heute geht man davon aus, dass die d-Orbitale des Schwefels keinen Beitrag zur Stabilisierung des Anions leisten, da gezeigt wurde, dass der Schwefel in Sulfonen und deren Anionen eine zweifach positive Ladung aufweist,<sup>[126]</sup> aber durch die schlechte Überlappung des n-Orbitals des Anions und der S=O-Bindung keine



**Abbildung 3-26:** Stabilisierung der negativen Ladung in  $\alpha$ -Position durch das Sulfon am Beispiel des Anions von **52**. Die Blickrichtung, wie sie in der Newman-Projektion verwendet wurde, ist links durch einen Pfeil gekennzeichnet.

Resonanzstabilisierung analog eines Enolats möglich ist. Das durch die Abspaltung des Protons gebildete Anion wird hingegen vermutlich durch die Anordnung der negativen Ladung zwischen den beiden Sauerstoffen stabilisiert, bedingt durch die negative Hyperkonjugation in Form einer  $n \rightarrow \sigma^*$ -Wechselwirkung mit dem  $\sigma^*$ -Orbital der Bindung zwischen C-2 und dem Schwefelatom (Abbildung 3-26).<sup>[127, 128]</sup>

Um die Stabilitätsunterschiede der beiden Triflate **52** und **37** nicht auf unterschiedliche Reaktionsbedingungen zu gründen, wurden equimolare Mengen der Acetonide **20** und **51** in einem Konkurrenzexperiment zur Reaktion gebracht, und in gewissen Abständen Proben für eine Reaktionskontrolle mittels  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie entnommen. Wie auf Grund der bisherigen Ergebnisse nicht anders zu erwarten, wurde ein komplexes Produktgemisch erhalten.

Da aber zumindest je ein Signal pro Verbindung separiert vorlag, war es möglich, über die Signalintensitäten Aussagen über den Reaktionsverlauf zu treffen. Abbildung 3-27 zeigt die Ausgangssituation des Experiments, sowie die beobachteten Zwischen- bzw. Endprodukte. Ihre durch Integration erhaltenen relativen Konzentrationen sind gegen die Zeit aufgetragen, um Aussagen über den kinetischen Verlauf der Reaktion treffen zu können.

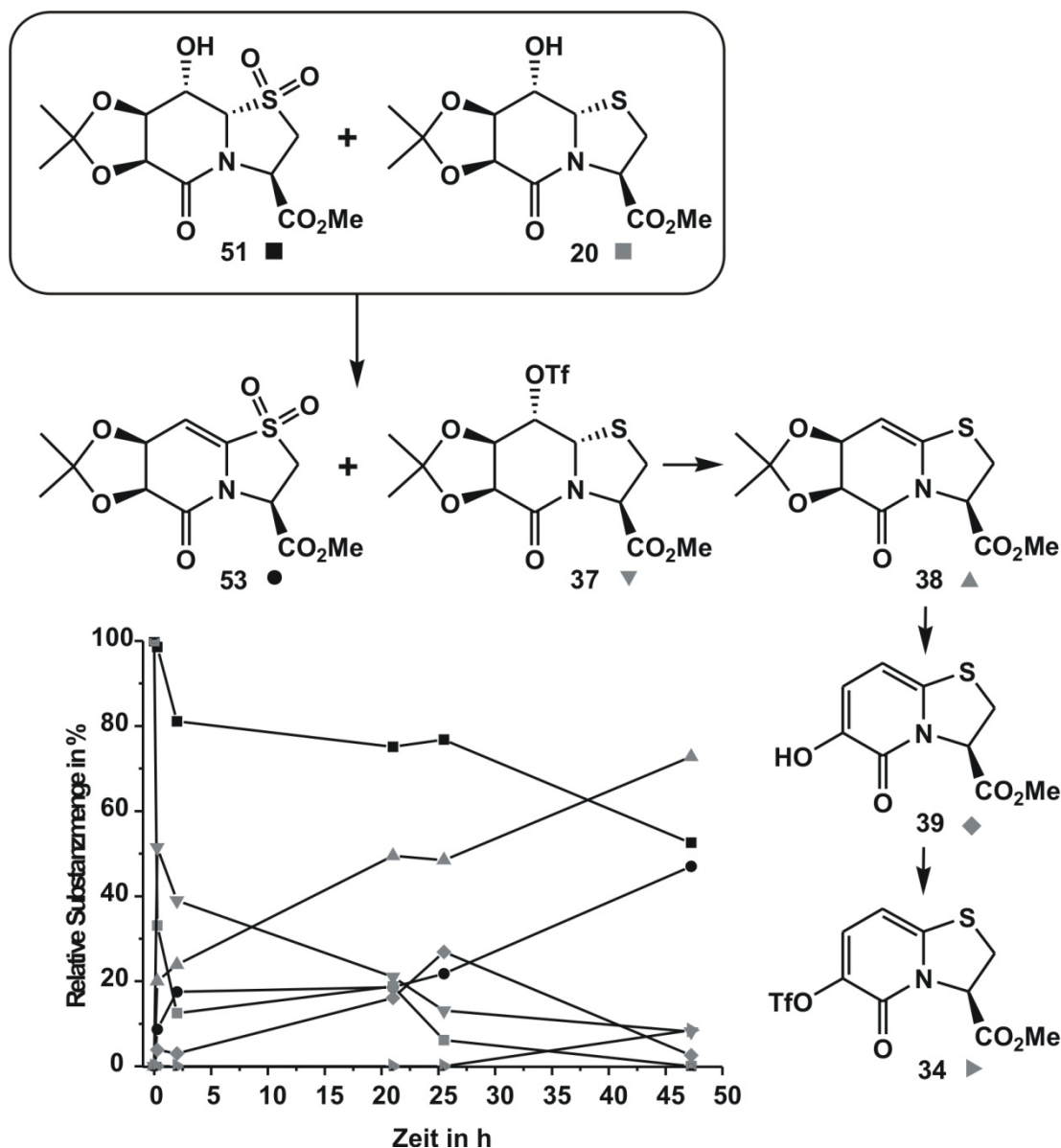
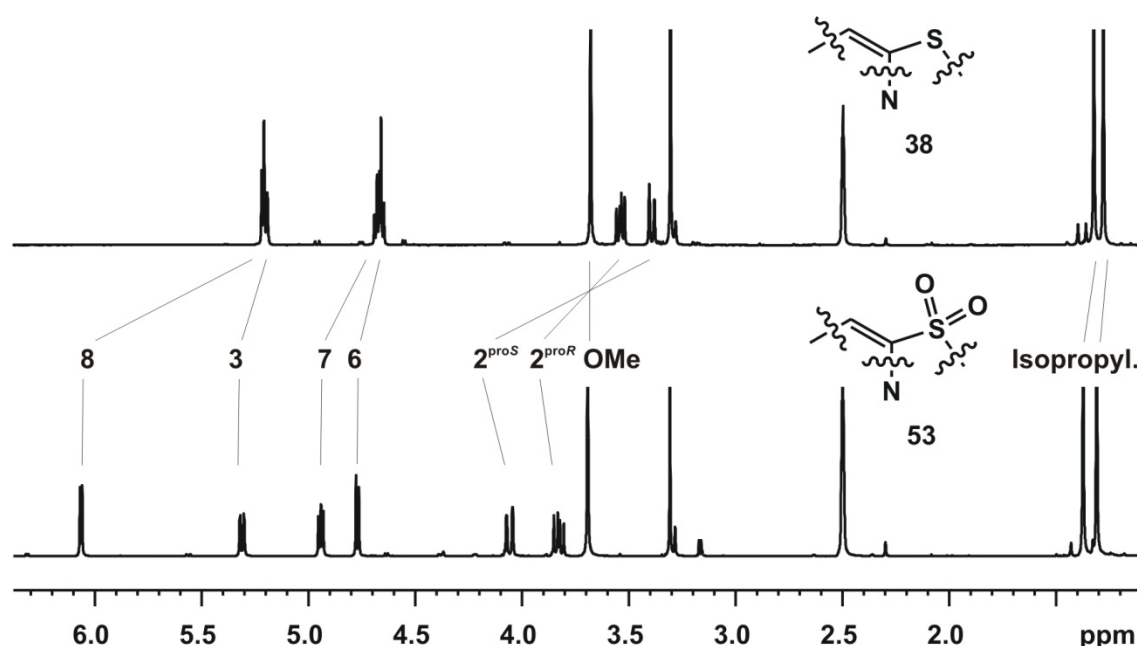


Abbildung 3-27: Konkurrenzexperiment zur Untersuchung der Reaktivitätsunterschiede der beiden Acetonide 51 und 20. Es ist deutlich sichtbar, dass der Sulfonbaustein 51 zwar langsamer, dafür aber selektiv zum Monoeliminierungsprodukt 53 reagiert. Dagegen wird ausgehend vom Acetonid 20 ein komplexes Produktgemisch verschiedener Aktivierungs- bzw. Eliminierungsprodukte erhalten.

Zunächst wird deutlich, dass das Acetonid **51** deutlich langsamer reagiert als das analoge Sulfon **20**. Das Sulfon-Derivat reagiert dafür aber selektiv zum Monoeliminierungsprodukt **53**, wohingegen das Acetonid **20** unter den Reaktionsbedingungen sowohl trifliert wird (**37**), als auch das Triflat wiederum zunächst einfach zum Monoeliminierungsprodukt **38** eliminiert und dies

dann weiter zum Hydroxypyridinon **39** reagiert. Abschließend wird dann sogar das gebildete Hydroxypyridinon **39** zum bereits bekannten Aryltriflat **34** umgesetzt. Somit lassen sich für die sulfidischen Bausteine alle Zwischenstufen nebeneinander nachweisen, wohingegen für die Sulfon-Reihe lediglich die selektive Eliminierung zum Monoeliminierungsprodukt **53** beobachtet werden konnte.

Der Einfluss der Sulfongruppe auf die Reaktivität der Verbindungen wird auch aus dem Vergleich der NMR-Spektren der am Schwefel oxidierten Verbindung mit dem nicht oxidierten Analogon deutlich. Exemplarisch ist das für die beiden Monoeliminierungsprodukte **38** und **53** in Abbildung 3-28 gezeigt. Das 8-H wird durch den Einfluss des Sulfons deutlich entschirmt, was sich in den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren in einer Tieffeldverschiebung um 0.85 ppm äußert. Des Weiteren erfahren die beiden prochiralen Protonen an Position 2 eine deutlichen Verschiebung ins Tieffeld, wobei diese für das  $2\text{-H}^{\text{proR}}$  mit 0.67 ppm deutlich größer ist als für das  $2\text{-H}^{\text{proS}}$ , welches lediglich um 0.29 ppm verschoben ist. Dieser Trend setzt sich auch im  $^{13}\text{C}$ -NMR fort; am stärksten beeinflusst von der Oxidation sind das C-8 (Tieffeldverschiebung um 9.5 ppm) und das C-2 (Tieffeldverschiebung um 19.3 ppm).

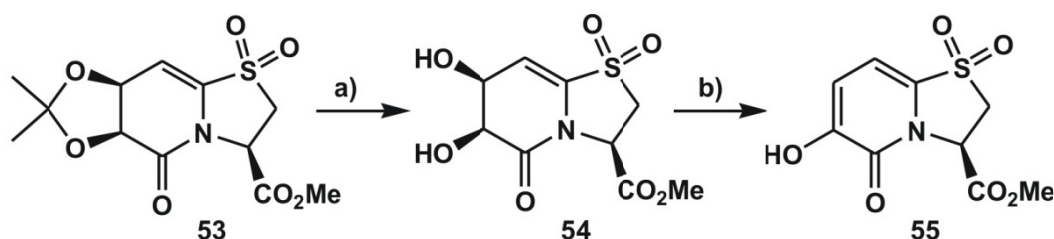


**Abbildung 3-28:** Einfluss der Sulfongruppe auf die Eigenschaften der Monoeliminierungsprodukte am Beispiel der chemischen Verschiebungen im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum. Oben:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Monoeliminierungsprodukts **38**; unten:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Monoeliminierungsprodukts **53** (beide  $\text{DMSO-d}_6$ , 500 MHz, 300 K). Es ist deutlich eine Tieffeldverschiebung des 8-H und der beiden diastereotopen Protonen an Position 2 zu erkennen.

Verglichen mit dem sulfidischen Monoeliminierungsprodukt **38** ist die Doppelbindung im Sulfon elektronenärmer und erschwert dadurch vermutlich die Bildung des Hydroxypyridinons, da zum einen die Sauerstoffe im Acetonid bedingt durch den Elektronenzug des Sulfons weniger

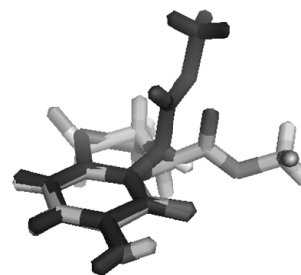
nukleophil und das Acetonid damit stabiler sein sollte. Zum anderen bringt das Sulfon mit den beiden zusätzlichen Sauerstoffen weitere basische Stellen in das Molekül ein, die mit dem Acetonidsauerstoff um das zur Spaltung des Acetonids in katalytischen Mengen nötige Proton konkurrieren.

Mit dem gut zugänglichen Monoeliminierungsprodukt **53**, ließ sich die Synthese des Hydroxypyridinonbausteins weiter verfolgen. Dazu wurde Verbindung **53** zur Abspaltung der Isopropylidengruppe in DCM/TFA 1:1 gerührt. Je nach Konzentration der Reaktionslösung ließ sich das intermediär gebildete Diol **54** entweder aus der Reaktionslösung durch Ausfällen isolieren, oder direkt zum gewünschten Hydroxypyridinon **55** eliminieren. Die mit 86% Ausbeute über zwei Stufen laufende Sequenz ist in Schema 3-17 gezeigt.



**Schema 3-17: Synthese des Hydroxypyridinons 55.** Das durch Abspaltung der Isopropylidengruppe gebildete Diol **54** lässt sich bei hoher Konzentration aus der Reaktionslösung ausfällen, wohingegen bei geringerer Konzentration die Reaktion direkt zum Hydroxypyridinon **55** verläuft. a/b) TFA/DCM 1:1, RT, 2 d, 83%.

Die Absolutkonfiguration des Hydroxypyridinons **55** ließ sich nicht mit Hilfe der NMR-Spektroskopie aufklären, da nur ein Stereozentrum im Produkt vorliegt. Die Konfiguration des verbleibenden Stereozentrums an Position 3 ließ sich eindeutig mit Hilfe der Kristallstrukturanalyse klären. Wie in Abbildung 3-29, einem Ausschnitt aus der erhaltenen Kristallstruktur des HOPOs **55** (hellgrau) zu sehen, ist das Stereozentrum *R*-konfiguriert, wie es auf Grund seiner Herkunft aus L-Cysteinmethylester auch zu erwarten war. Dargestellt ist die Struktur überlagert mit der des analogen Hydroxypyridinons **39** (dunkelgrau), in dem der Schwefel in seiner reduzierten Form vorliegt. Es ist deutlich zu erkennen, dass die Oxidation des Schwefels zum Sulfon einen starken Einfluss auf die Konformation im Kristall hat. Steht der Methylester im HOPO **39** fast senkrecht zum Pyridinonring, so befindet er sich im Fall des HOPO **55** annähernd in der Ringebene.



**Abbildung 3-29: Überlagerung der Kristallstrukturen der HOPOs 55 (hellgrau) und 39 (dunkelgrau).** Die Auswirkungen der Oxidation des Schwefels auf die Konformation des Fünfrings sind deutlich zu erkennen.

**Tabelle 3-7: Ausgewählte Torsionswinkel in den Hydroxypyridinonen 55 und 39, ermittelt mittels Kristallstrukturanalyse.**

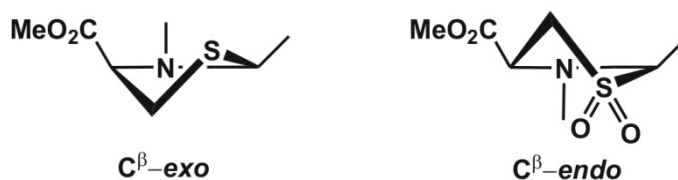
	C7-C8-C8a-S	CO <sub>2</sub> Me-C3-N-C8a
<b>55</b>	169.97	147.01
<b>39</b>	-178.78	85.64

Zur Verdeutlichung sind in Tabelle 3-7 zwei charakteristische Torsionswinkel zum Vergleich gegenübergestellt.

Deutlich wird zudem, dass im Falle des Sulfons **55** der Schwefel etwas oberhalb des Pyridinonrings zu liegen

kommt, wohingegen er im HOPO **39** kaum aus der Ringebene heraustritt. Der Fünfring liegt im Sulfon **55** somit in einer  $C^\beta$ -endo-Konformation vor, wohingegen das HOPO **39** im Kristall in der  $C^\beta$ -exo-Konformation vorliegt. Diese hier verwendete vereinfachte Beschreibung der Twist-Konformation eines Fünfrings ist für die Beschreibung des Pyrrolidinrings im Prolin gebräuchlich<sup>[129]</sup> und erfolgt nach dem am weitesten aus der Ringebene herausragenden Atom, das entweder auf derselben (*endo*) oder

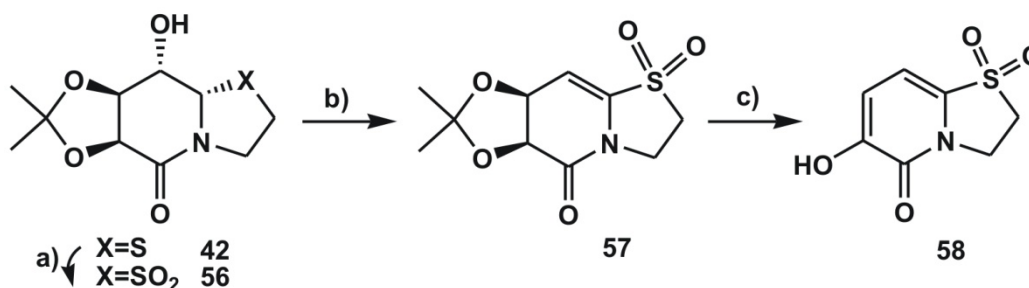
der entgegengesetzten (*exo*) Seite der Carboxylgruppe steht.<sup>[130]</sup> Die beiden Konformationen sind zur Verdeutlichung in Abbildung 3-30 gezeigt.



**Abbildung 3-30: Unterschiedliche Ringkonformationen des Fünfrings je nach Oxidationsstufe des Schwefels.**

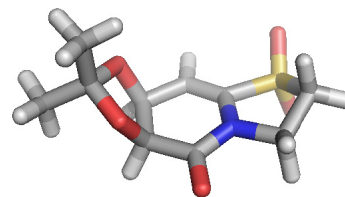
Ausgehend von dem auf Cysteamin

basierenden Acetonid **42** erfolgte die Synthese des entsprechenden Hydroxypyridinons **58** auf analoge Weise. Auf die Oxidation mit *m*CPBA ( $\rightarrow$ **56**, 88%) folgte die Aktivierung der verbleibenden Hydroxylgruppe mit  $\text{TiF}_2\text{O}$ , die mit einer Ausbeute von 86% einzig das Monoeliminierungsprodukt **57** lieferte, welches abschließend durch Säurezugabe zum Hydroxypyridinon **58** reagierte (98%). Die Reaktionssequenz ist in Schema 3-18 zusammengefasst.



**Schema 3-18: Synthese der auf Cysteamin basierenden, sulfonierten Hydroxypyridinons 58: a) DCM, *m*CPBA, RT, 16 h, 88%; b) DCM/Pyr 5:1, 0 °C  $\rightarrow$  RT, 3 h, 86%; c) DCM/TFA 1:1, 16 h, RT, 98%.**

Die Struktur des Monoeliminierungsprodukts **57** ließ sich eindeutig mit Hilfe der Kristallstrukturanalyse bestimmen. Ein Ausschnitt aus der erhaltenen Kristallstruktur ist in Abbildung 3-31 gezeigt.

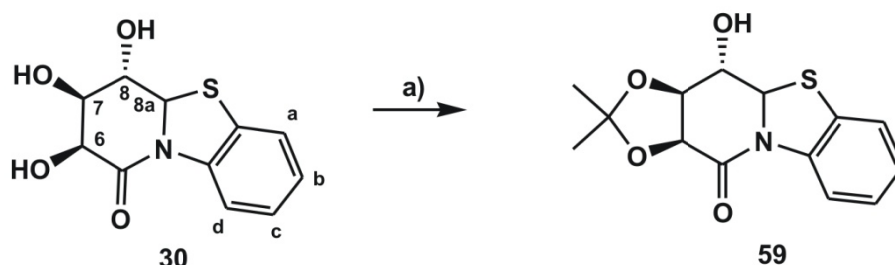


**Abbildung 3-31:** Ausschnitt aus der Kristallstruktur des Monoeliminierungsprodukts **57**.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die Oxidation des Schwefels zum Sulfon nicht nur die Eliminierung durch die gesteigerte Acidität des Protons am Brückenkopf beeinflusst, sondern dass sie auch einen entscheidenden Einfluss auf die Konformation des Hydroxypyridinons ausübt, da die Ausrichtung des Methylesters an Position 3 für die beiden Hydroxypyridinone **39** und **55** durch den Oxidationsgrad des Schwefels gesteuert wird.

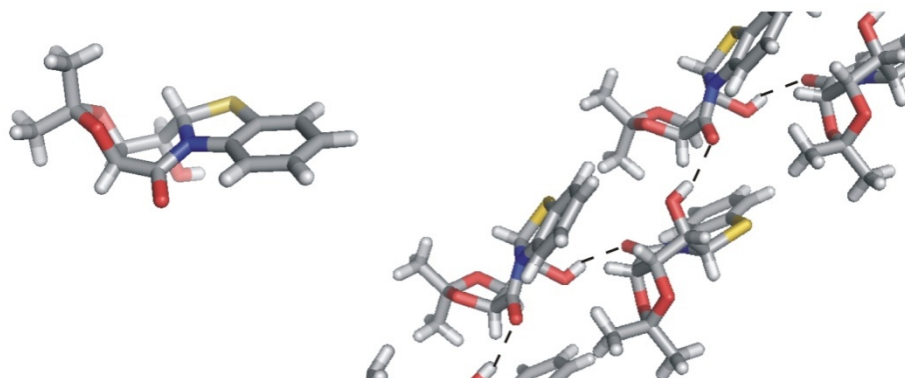
### 3.4.5 Synthese des HOPOs **61** ausgehend vom trizyklischen Lactam **30**

Nach der erfolgreichen Darstellung des trizyklischen Lactams **30** (vgl. Kapitel 3.3) sollte untersucht werden, ob sich die Synthese der Hydroxypyridinone **39** (vgl. Kapitel 3.4.2) und **45** (vgl. Kapitel 3.4.3) auch auf das trizyklische System **30** übertragen lässt. Dazu wurde zunächst die Isopropylidenschutzgruppe unter Säurekatalyse mit 2,2-DMP eingeführt (Schema 3-19).



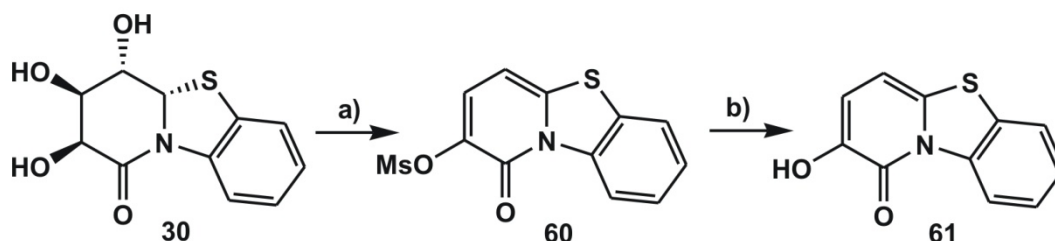
**Schema 3-19:** Acetonidschützung des Triols **30**. a) 2,2-DMP, *p*TsOH, 60 °C, 16 h, 26%.

Die Struktur des erhaltenen Acetonids **59** konnte eindeutig mit Hilfe der Kristallstrukturanalyse bestimmt werden. Abbildung 3-32 zeigt neben der so ermittelten Struktur auch die interessante räumliche Anordnung der Moleküle im Kristallverband. Die Moleküle ordnen sich in einer helikalen Struktur an, die durch Wasserstoffbrücken zwischen der Hydroxylgruppe und der Carbonylgruppe des benachbarten Moleküls zusammengehalten wird. Die Isopropylidengruppe liegt auf der Außenseite der Helix, wohingegen die Hydroxylgruppe ins Innere zeigt.



**Abbildung 3-32:** Ausschnitte aus der Kristallstruktur des Acetonids **59**. Die gestrichelten Linien verdeutlichen die ausgebildeten Wasserstoffbrücken zwischen der Hydroxylgruppe des einen Moleküls mit der Carbonylgruppe des Nachbarn.

Da die Ausbeute der Acetonideinführung mit 26% unbefriedigend war, wurde versucht, das Hydroxypyridinon über die Entschützung des Mesylats **60** zu erhalten. Im Mesylderivat **60** liegt keine pseudobenzylische Position vor, was eine Entschützung unter basischen Bedingungen ermöglichen sollte. Des Weiteren sollte das freie Hydroxypyridinon durch seinen verglichen mit dem auf Cysteamin basierenden Hydroxypyridinon **45** hydrophoberen Charakter besser aufzureinigen sein. Dazu wurde zunächst das trizyklische Triol **30** mit 3.3 eq MsCl versetzt, um so das mesylgeschützte Hydroxypyridinonderivat **60** zu generieren (55% Ausbeute), dass sich dann nachfolgend mit einer Ausbeute von 59% durch Reaktion mit ethanolischer KOH zum Hydroxypyridinon **61** umsetzen ließ. Die Sequenz ist in Schema 3-20 gezeigt.



**Schema 3-20:** Die Synthese des Hydroxypyridinons **61** verläuft ausgehend von trizyklischen Triol **30** über den mesylierten Vorläufer **60**: a) MsCl, DMAP, Pyr, RT, 16 h, 55%; b) KOH, EtOH, RT, 3.5 h, 59%.

Die erfolgreiche Entschützung des Hydroxypyridinons lässt sich anhand des in Abbildung 3-33 gezeigten  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums des Produkts **61** deutlich am Signal der freien Hydroxylgruppe bei 9.22 ppm erkennen. Des Weiteren sind die beiden Dubletts der Protonen des Pyridinonrings im Vergleich zum Mesylat **60** deutlich ins Hochfeld verschoben, bedingt durch den stärkeren +M-Effekt der freien Hydroxylgruppe.



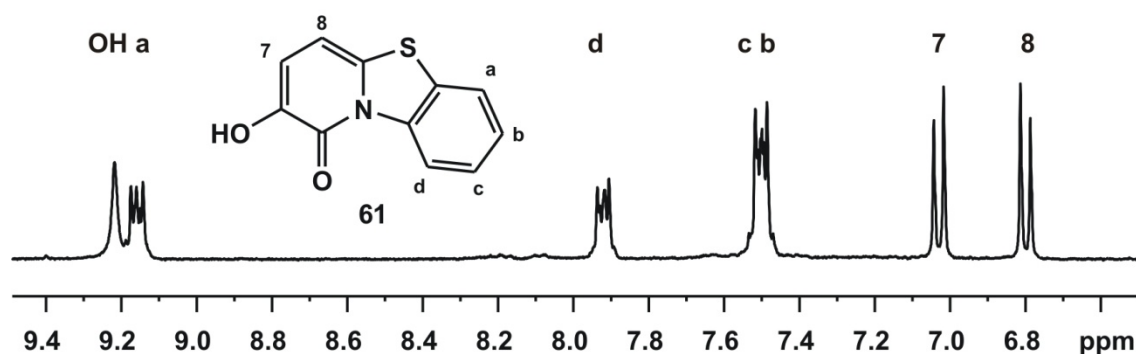


Abbildung 3-33:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Hydroxypyridinonderivats **61**. Deutlich zu erkennen ist die freie Hydroxylgruppe bei 9.22 ppm.

Mit dem Hydroxypyridinonderivat **61** steht nun ein vollkommen planares HOPO-Derivat zur Verfügung, das zum einen mit den weiteren in dieser Arbeit synthetisierten Hydroxypyridinonen verglichen werden soll und zum anderen durch seine Planarität und Aromatizität Potenzial zur Interkalation in die DNA aufweist.<sup>[131]</sup>

### 3.4.6 Synthese des HOPOs **67** ausgehend von Oxazolidinlactam **31** und der Einfluss des Heteroatoms am Brückenkopf auf die Eliminierung

Mit der Kondensation von Arabinuronsäure und L-Serinmethylester-Hydrochlorid zum Triol **31** (vgl. Kapitel 3.3) ließ sich die neue Substanzklasse der Oxazolidinlactame erschließen. Bei erfolgreicher Umsetzung zum Hydroxypyridinon, analog der Thiazolidinlactame, würde man Hydroxypyridinone erhalten, die in *para*-Position zum Hydroxylsauerstoff einen weiteren Sauerstoffsubstituenten tragen und somit neben der Hydroxamsäure und dem Catechol noch die Strukturmerkmale eines Hydrochinons aufweisen. Die Analogie zum Hydrochinon ist in Abbildung 3-34 gezeigt.

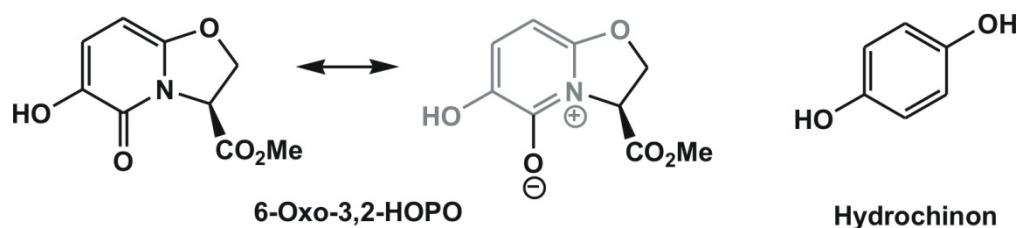
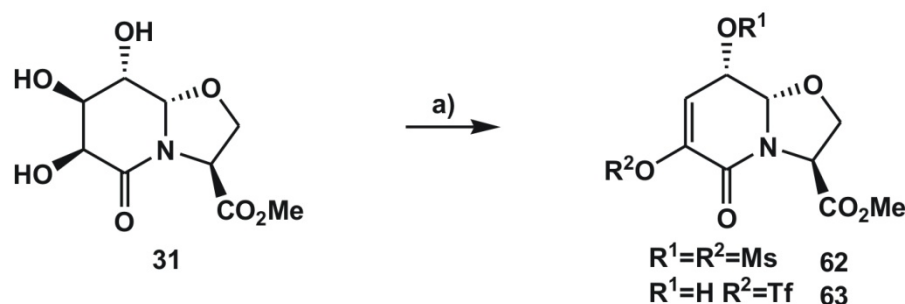


Abbildung 3-34: Analogie zwischen dem 6-Oxo-3,2-HOPO und Hydrochinon.

Mit dem Oxazolidinlactam **31** in Händen, sollte nun dessen Neigung zur Eliminierung untersucht werden. Obwohl die Synthese des freien Hydroxypyridinons auf Grund der alkalischen Hydrolyse und der damit verbundenen Razemisierung der pseudobenzylische Position letztlich nicht über ein mesyliertes oder trifliertes HOPO-Derivat laufen kann (vgl. Kapitel 3.4.1), wurde versucht, die Eliminierung analog zur Thioverbindung durch die Zugabe eines Überschusses an  $\text{MsCl}$  oder  $\text{Tf}_2\text{O}$



herbeizuführen, um so die Eliminierungstendenzen und Reaktivitäten der beiden Systeme vergleichen zu können (Schema 3-21).



Schema 3-21: Die Umsetzung des Triols **31** mit einem Überschuss an Mesylchlorid bzw.  $\text{Tf}_2\text{O}$  führt zu den Monoeliminierungsprodukten **62** und **63**. Die Ausbildung des Hydroxypyridinonsystems konnte nicht beobachtet werden, auch nicht durch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur. Für Monoeliminierungsprodukt **62**: a)  $\text{MsCl}$ , Pyr, RT, 16 h, 41%. Für Monoeliminierungsprodukt **63**: a)  $\text{Tf}_2\text{O}$ , DCM/Pyr 1:1,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 16 h, 10%.

Die Umsetzung des Triols **31** mit einem Überschuss an Mesylchlorid bzw. einem Überschuss an  $\text{Tf}_2\text{O}$  führte im Gegensatz zur analogen Thioverbindung **27** nicht zum HOPO-Derivat, sondern lediglich in mäßigen bis schlechten Ausbeuten zum Monoeliminierungsprodukt **62** bzw. **63**. Die Ausbildung des Hydroxypyridinonsystems konnte auch nicht durch Refluxieren in Pyridin beobachtet werden. Mit Hilfe des in Abbildung 3-35 gezeigten ROESY-Spektrums des

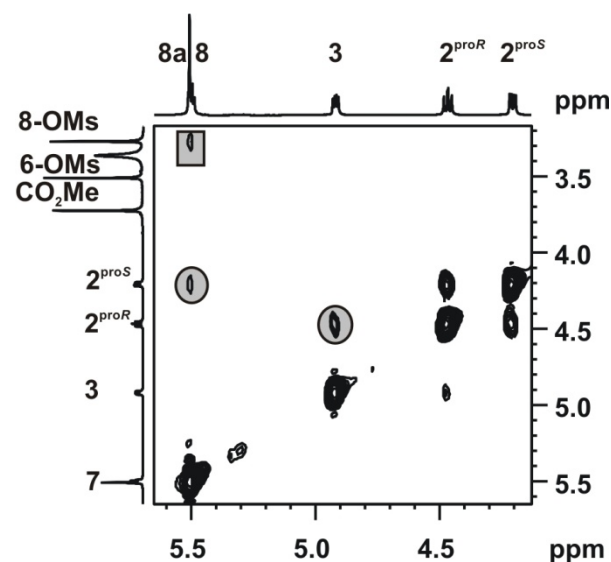


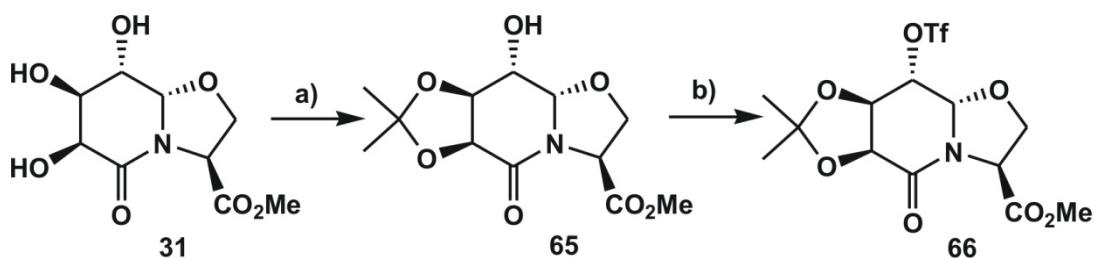
Abbildung 3-35: ROESY-Spektrum der Verbindung **62** (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 300 K). Mit einem grauen Quadrat gekennzeichnet ist das Kreuzsignal zwischen der entsprechenden Mesylgruppe und dem Proton an Position 8, mit einem grauen Kreis die zur diastereotopen Zuordnung verwendeten Kreuzsignale.

Mesylderivats **62** lässt sich nicht nur die Mesylgruppe an O-8 verifizieren, auch die diastereotopen Protonen lassen sich anhand der Kreuzsignale eindeutig zuordnen. Das  $2\text{-H}^{\text{proR}}$  zeigt ein Kreuzsignal mit dem Proton an Position 3, wohingegen das  $2\text{-H}^{\text{proS}}$  ein Kreuzsignal mit dem Proton am Brückenkopf zeigt. Zusammen mit den gemessenen Kopplungskonstanten von  $^3J_{2\text{-H}^{\text{proS}},3\text{-H}} = 3.8 \text{ Hz}$  und  $^3J_{2\text{-H}^{\text{proR}},3\text{-H}} = 7.3 \text{ Hz}$  deutet das auf eine Konformation des Fünfrings hin, die zwischen der (–)gestaffelten und der verdeckten Form liegt (vgl. Abbildung 3-16).

Im Gegensatz zum Thioanalogon **27**<sup>[94]</sup> konnte im Oxazolidinlactam **31** mit  $\text{Tf}_2\text{O}$

auch keine selektive Aktivierung der Hydroxylgruppe in Nachbarschaft zum Carbonyl in Gegenwart der freien Hydroxylgruppen an Position 7 und 8 erreicht werden. Analog verlief hingegen die Umsetzung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin und katalytischen Mengen DMAP, die in beiden Fällen das dreifach acetylierte Produkt lieferte ( $\rightarrow$ **64**, 60%). Erwartungsgemäß ließ sich auch für das Oxo-System keine Eliminierung beobachten.

Mit diesen ersten Hinweisen, dass die Eliminierung zum Pyridinonsystem für die Oxo-Verbindungen schwerer zu erreichen ist als für die analogen Thio-Verbindungen, wurde nun die Eliminierung über die zuvor schon mehrfach beschriebene Acetalroute untersucht. Dazu wurde das Triol **31** zur Darstellung des Acetonids **65** mit 2,2-DMP und katalytischen Mengen Camphersulfonsäure versetzt, die im Gegensatz zur ansonsten verwendeten *p*TsOH leicht erhöhte Ausbeuten lieferte. Trotzdem konnte die Ausbeute nicht über 49% gesteigert werden. Die verbleibende Hydroxylgruppe an Position 8 ließ sich in Anschluss mit  $\text{TiF}_2\text{O}$  in guten Ausbeuten (83%) zum entsprechenden Triflat **66** aktivieren, wie die Sequenz in Schema 3-22 zeigt.



**Schema 3-22: Synthese des acetonidgeschützten Triflats **66**.** a) i: 2,2-DMP, CSA, DMF, 60 °C, 18 h, 49%; ii:  $\text{TiF}_2\text{O}$ , DCM/Pyr 5:1, 0 °C  $\rightarrow$  RT, 2 h, 83%.

Auch auf der Stufe des Triflats **66** zeigte sich die deutlich niedrigere Tendenz zur Eliminierung im Vergleich zum Thio-Analogon **37**. Die größere Stabilität der Oxo-Verbindung birgt aber auch die Chance, das Anwendungsspektrum der Verbindung zu vergrößern. Die synthetischen Möglichkeiten, die sich neben der Hydroxypyridinonsynthese eröffnen, sind in Kapitel 5.1 mit der Synthese von Dipeptiden als Übergangszustandsanaloga beschrieben.

Für einen direkten Reaktivitätsvergleich wurden die beide Triflate **66** und **37** in deuteriertem DMSO gelöst und nach Aufnahme eines Referenzspektrums (a in Abbildung 3-36) zunächst für 1.5 h auf 60 °C erwärmt. In dem im Anschluss gemessenen Spektrum (b in Abbildung 3-36) lassen sich bereits deutliche Unterschiede in der Reaktivität feststellen. Während für das Oxo-Triflat **66** keine Reaktion feststellbar war, hat das Thio-Triflat **37** wie erwartet vollständig zum entsprechenden Hydroxypyridinon **39** eliminiert. Erhitzte man das Röhrchen für weitere 2.5 h auf 90 °C, konnte man im Spektrum (c in Abbildung 3-36) die Bildung des Oxo-HOPOs **67** beobachten. Auffällig ist allerdings die Intensitätsverteilung. Lagen die Edukte **67/37** noch in

einem 0.8:1 Verhältnis vor, ist im letzten Spektrum lediglich ein Verhältnis von 0.35:1 für die entsprechenden HOPOs detektierbar. Jedoch sind noch mindestens zwei weitere Spezies entstanden, die sich allerdings nicht eindeutig bestimmen ließen.

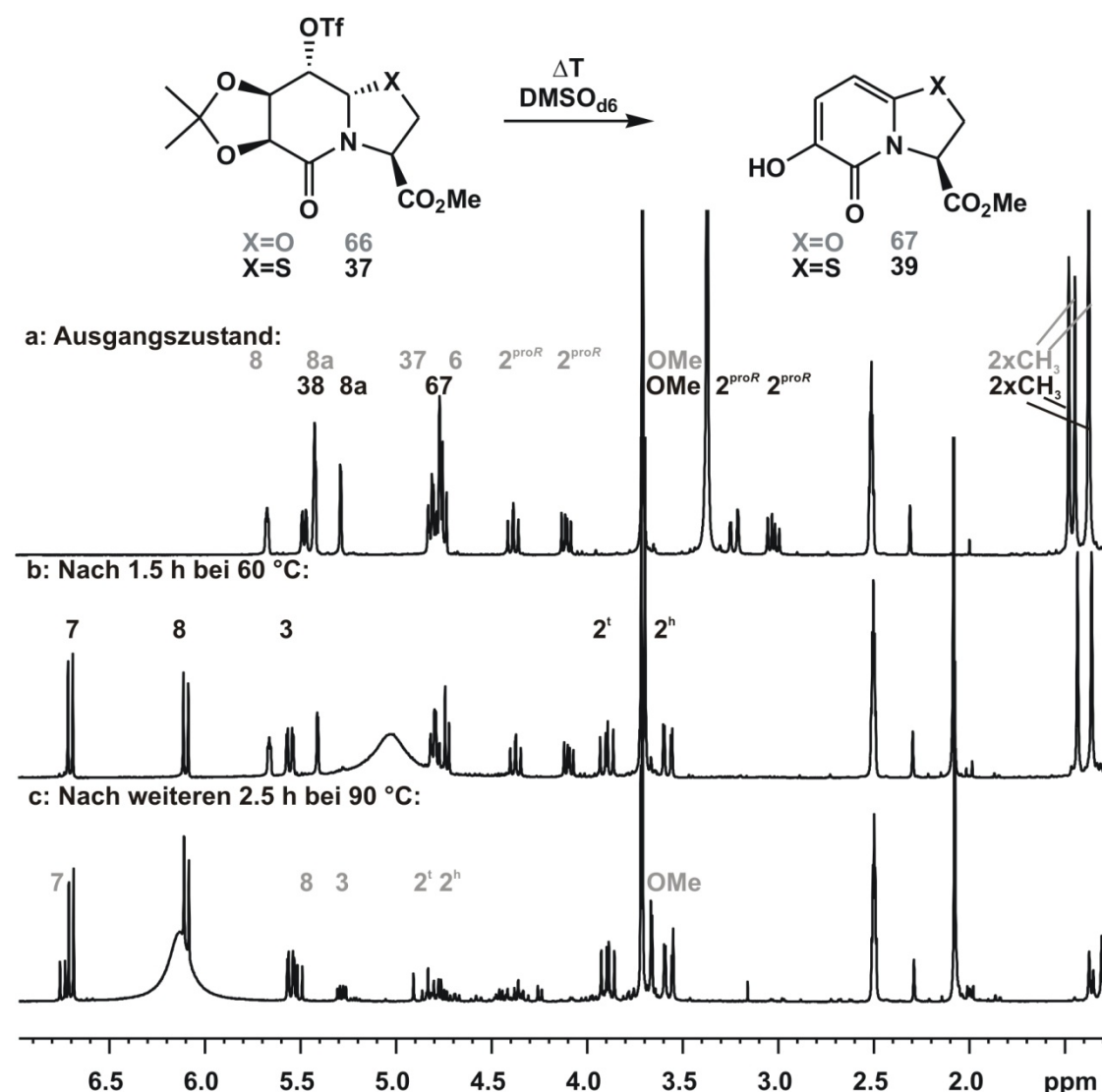


Abbildung 3-36: Reaktivitätsvergleich des Thio- (37) und des Oxo-Triflats 66. a) <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K) der Edukte 66 (grau zugeordnet) und 37 (schwarz zugeordnet). b) <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K) nach 1.5 h bei 60 °C. Während für das Oxo-Triflat 66 keine Umsetzung zu beobachten war, hat im Falle des Thio-Triflats 37 eine vollständige Umsetzung zum Hydroxypyridinon 39 stattgefunden (schwarz zugeordnet). c) <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K) nach weiteren 2.5 h bei 90 °C. Neben den Signalen des Thio- lassen sich auch Signale für das Oxo-HOPO 67 detektieren (grau zugeordnet). Allerdings ist eine Abnahme der Signalintensität zu beobachten, die von der Bildung weiterer Produkte herrührt.

In einem Kontrollexperiment, in dem lediglich das Oxo-Triflat **67** im NMR-Röhrchen erhitzt wurde, konnte die Entstehung dieser beiden Spezies als Nebenprodukt bestätigt werden, doch eine genaue Bestimmung war auch in diesem Fall nicht möglich. Das Experiment hat allerdings

gezeigt, dass ein längeres Erhitzen keinen Einfluss auf das Verhältnis von HOPO zu den Nebenprodukten hat. Zudem bestätigt es die Vermutung, dass die Nebenprodukte tatsächlich aus Oxo-Triflat **66** und nicht, wie theoretisch auch denkbar, aus dem Thio-Triflat **37** hervorgehen. Wichtig ist jedoch zunächst die Tatsache, dass die Umsetzung zum Hydroxypyridinon generell möglich ist.

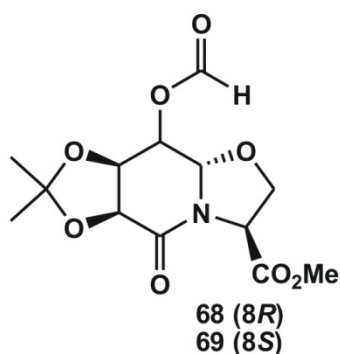
Auf Grund der Ergebnisse des NMR-Experiments wurde nun das Triflat **66** in unterschiedlichen Lösungsmitteln erhitzt, um die Reaktionsbedingungen für die Eliminierung zu optimieren und ggf. Rückschlüsse auf die entstandenen Nebenprodukte ziehen zu können. Des Weiteren wurde **66** mit Base versetzt, um so die Eliminierung voranzutreiben. Die getesteten Bedingungen sind in Tabelle 3-8 zusammengefasst.

**Tabelle 3-8: Eliminierungsversuche zur Darstellung des HOPOs **67** ausgehend vom Triflat **66**.**

Edukt	Bedingungen	Ergebnis
<b>66</b>	DMF, 100 °C	54% <b>67</b> + 18% <b>68</b>
<b>66</b>	NMP, 120 °C	53% <b>67</b>
<b>66</b>	DMSO, 80→100 °C	<b>67</b> + NP (1:1)
<b>66</b>	NaOMe, MeOH, 0 °C→ reflux	Zersetzung
<b>66</b>	KO <sup>t</sup> Bu, DMF, 0→80 °C	Zersetzung
<b>66</b>	DBU	Keine Umsetzung

Es zeigte sich, dass die Umsetzung des Triflats **66** mit starken Basen wie Natriummethanolat oder Kalium-*tert*-butanolat nicht zur Erzeugung des HOPOs **67** geeignet ist, da sich bei niedriger Temperatur keine Reaktion zeigte und bei Erhöhung der Temperatur

lediglich Zersetzung beobachtet werden konnte. Bei Verwendung von DBU als schwächerer, nicht nukleophiler Base konnte keine Umsetzung beobachtet werden. Einzig die bereits im NMR-Röhrchen vollzogene Erhöhung der Temperatur führte zur gewünschten Eliminierung. Dabei hat die Wahl des Lösungsmittels einen Einfluss auf den Verlauf des Experiments. In DMSO konnte, ähnlich wie bei der bereits beschriebenen Umsetzung im NMR-Röhrchen, das Hydroxypyridinon **67** nur verunreinigt erhalten werden. In diesem Fall trat jedoch lediglich ein nicht identifizierbares Nebenprodukt auf, dieses aber im 1:1 Verhältnis mit dem gewünschten HOPO. Da die Abtrennung des Lösungsmittels ebenso wie bei *N*-Methylpyrrolidon (NMP), das vergleichbare Ausbeuten wie die Umsetzung in DMF lieferte, relativ schwierig ist, wurde die Umsetzung in DMF als der beste Weg erachtet. Zwar erhält man mit einer Ausbeute von 54% nicht nur das gewünschte Hydroxypyridinon, sondern auch 18% des in Abbildung 3-37 gezeigten Nebenprodukts **68**, jedoch lassen sich beide Produkte säulenchromatographisch trennen und man erhält im Gegensatz zur Umsetzung in NMP annähernd farbloses Produkt. Bei Verbindung **68** handelt es sich vermutlich um den an Position 8 invertierten Aldehyd (**8R**), allerdings kann eine Inversion des Brückenkopfes nicht komplett ausgeschlossen werden. Das Auffinden eines ROE-Kontakts zwischen einem diastereotopen Proton und dem Brückenkopf und

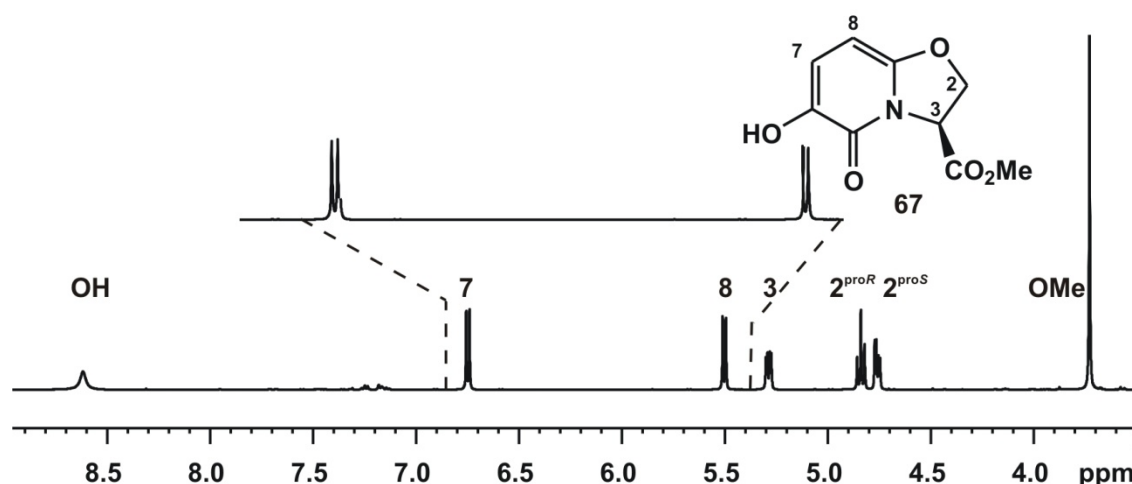


**Abbildung 3-37:** Die diastereomeren Aldehyde **68** (8*R*) und **69** (8*S*) wurden jeweils als Nebenprodukte beobachtet. **68** bei der Synthese des HOPOs **67** und **69** bei der Darstellung des Triflats **66**.

sowie eines weiteren ROE-Kontakts zwischen dem anderen diastereotopen Proton und dem 3-H lassen die Inversion des Brückenkopfes jedoch unwahrscheinlich scheinen. Durch die große  $^3J_{8a-H,8-H}$ -Kopplung von 7.9 Hz ist die Inversion eines der beiden Stereozentren belegt. Zum Vergleich ist besagte Kopplung im Aldehyd **69**, bei dem das C-8 *S*-konfiguriert ist, lediglich 2.1 Hz groß. Dieser wurde bei der Synthese des Triflats **66** als Nebenprodukt erhalten (siehe Schema 3-22), wenn das für die Acetonid-Einführung verwendete DMF nicht vollständig abgetrennt werden konnte, und es so durch  $Tf_2O$  aktiviert und damit zur Formylierung genutzt werden konnte. Für das thioanaloge System wurde für die Triflierung in Gegenwart von DMF ebenfalls die Bildung eines Formylesters beobachtet ( $\rightarrow$  **70**). Die Entstehung des Aldehyds **68** ist

mechanistisch hingegen nicht geklärt. Ausgeschlossen werden kann jedoch, dass bereits mit Aldehyd **69** verunreinigtes Triflat **66** als Startmaterial verwendet wurde, und sich durch Erhitzen das Stereozentrum invertiert hat. Dies wurde auch anhand eines Kontroll-experiments belegt, bei dem keine Inversion des Aldehyds **69** durch Erhitzen in DMF beobachtet werden konnte.

Das  $^1H$ -NMR-Spektrum des ausgehend von Triflat **66** erhaltenen Oxo-HOPOs **67** ist in Abbildung 3-38 gezeigt.



**Abbildung 3-38:**  $^1H$ -NMR-Spektrum des Oxo-HOPOs **67** (500 MHz,  $DMSO_{d_6}$ , 300 K). Vergrößert dargestellt sind die beiden charakteristischen Dubletts des Pyridinonrings. Die prochirale Zuordnung der Methylengruppe erfolgte über die Analyse des Ringpuckerings.

Auch die diastereotopen Protonen der Pyridinone an C-2 konnten zugeordnet werden, obwohl kein ROE-Kontakt zum Brückenkopf beobachtet werden konnte. Dazu wurden zunächst die

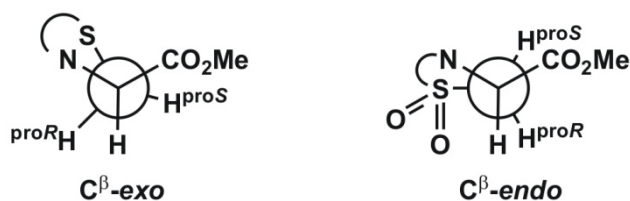
$^3J_{H,H}$ -Kopplungskonstante und die chemischen Verschiebungen der beiden Methylenprotonen der in dieser Arbeit verwendeten Pyridinone zum Vergleich in Tabelle 3-9 zusammengetragen.

Auffällig ist, dass abgesehen vom in Tabelle 3-9 hellgrau gekennzeichneten Sulfon **55**, die größere Kopplung immer die tieffeldige und die kleinere Kopplung immer die hochfeldige Kopplung ist. Des Weiteren fällt auf, dass sich die Thio-Verbindungen in ihren Kopplungen kaum unterscheiden. Die große Kopplung beträgt immer etwa 9 Hz, die kleine etwa 2 Hz. Die in Tabelle 3-9 dunkelgrau gekennzeichnete Oxo-Verbindung **67** weist zwar ebenfalls eine große Kopplung im Bereich von 9 Hz auf, die kleine Kopplung ist jedoch mit 4 Hz deutlich größer.

**Tabelle 3-9: Analyse der Kopplungskonstanten der Methylengruppe mit dem Proton an Position 3 für die in dieser Arbeit beschriebenen Pyridinonbizyklen.**

	$^3J_{3-H,2-H}$ groß	$\delta$ 2-H	$^3J_{3-H,2-H}$ klein	$\delta$ 2-H
<b>67</b>	9.1 Hz	4.84 ppm	4.2 Hz	4.76 ppm
<b>39</b>	8.6 Hz	3.90 ppm	2.1 Hz	3.57 ppm
<b>55</b>	9.3 Hz	4.13 ppm	2.0 Hz	4.22 ppm
<b>77</b>	8.7 Hz	3.87 ppm	2.2 Hz	3.61 ppm
<b>33</b>	9.1 Hz	3.99 ppm	2.1 Hz	3.53 ppm
<b>34</b>	9.2 Hz	4.03 ppm	2.0 Hz	3.69 ppm
<b>35</b>	8.9 Hz	3.96 ppm	1.9 Hz	3.62 ppm

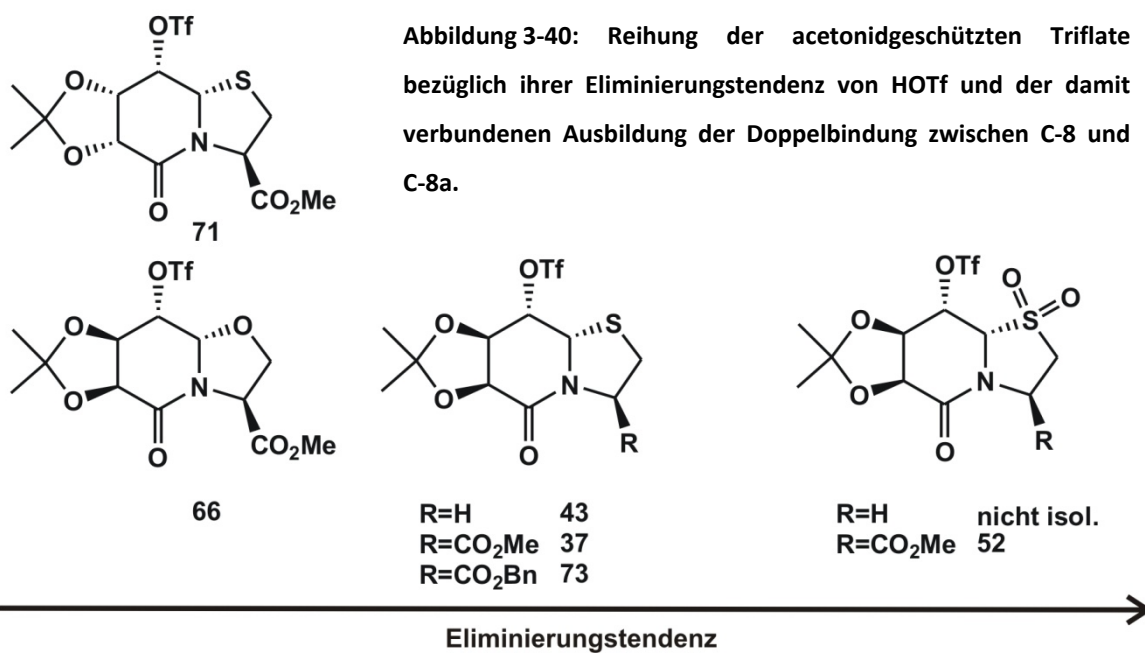
Für die Thio-basierten HOPOs lassen sich die NMR-Daten gut mit den in Abbildung 3-29 und Abbildung 3-30 gezeigten Daten der Kristallstrukturanalyse in Einklang bringen. Die Thio-HOPOs nehmen somit sowohl im Kristall als auch in Lösung eine  $C^\beta$ -exo-Konformation ein. Die für das Sulfon erhaltenen Kopplungen hingegen lassen sich nicht mit einer im Kristall gefundenen  $C^\beta$ -endo Konformation in Einklang bringen, da die kleine 2 Hz Kopplung nicht mit einem Winkel von  $-164^\circ$  in Übereinstimmung gebracht werden kann. Vermutlich liegt das Sulfon in Lösung, wie die anderen Thio-Pyridinone, ebenfalls in einer  $C^\beta$ -exo-Konformation vor. Bei dem Proton mit der kleineren  $^3J_{H,H}$ -Kopplung handelt es sich somit um das  $2-H^{proS}$ , wohingegen die größere Kopplung dem  $2-H^{proR}$  zugeordnet werden kann. Die beiden Konformationen sind zur Verdeutlichung noch einmal in der Newman-Projektion in Abbildung 3-39 gezeigt. Auch die NMR-Daten des Oxo-HOPOs **67** lassen sich mit einer  $C^\beta$ -exo-Konformation



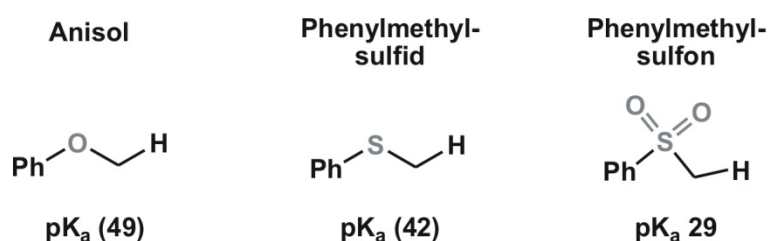
**Abbildung 3-39: Ringpuckering der Pyridinone in der Newman-Projektion. Links:  $C^\beta$ -exo-Konformation der Pyridinone in Lösung; rechts:  $C^\beta$ -endo Konformation des Sulfons **55** im Kristall.**

erklären. Die Abweichungen im Vergleich mit den Thio-Analoga kommt vermutlich durch die kürze C-O Bindung und die damit verbundene geringere Flexibilität zu Stande.

Bereits mehrfach wurde in verschiedenen Kapiteln auf die unterschiedlichen Reaktivitäten der diversen acetonidgeschützten Triflate eingegangen. Mit der Isolierung des Oxo-Triflats **66**, das bis 60 °C in Lösung stabil ist, über das analoge Thio-Triflat **37** und seinen auf Cysteamin basierenden Verwandten, die in Lösung eliminieren, bis hin zu den Sulfon-Triflaten, die nur im Fall von **52** in Spuren isoliert werden konnten, da sie direkt zu den monoeliminierten Produkten weiterreagierten, wurde das gesamte Spektrum an Reaktivität abgedeckt. In Abbildung 3-40 sind die genannten Triflate entsprechend ihrer Eliminierungstendenz geordnet. Um einen weiteren Einblick in die Reaktivität erlangen zu können, wurde ein analoges *D-ribo*-konfiguriertes System **71** untersucht,<sup>[132]</sup> dessen Stereozentren an Position 6 und 7 verglichen mit dem ansonsten in dieser Arbeit verwendeten *D-arabino*-konfigurierten Systemen invertiert sind. Das *D-ribo*-konfigurierte Triflat **71** ließ sich mit einer Ausbeute von 75% isolieren, ohne dass bereits Eliminierung beobachtet werden konnte. Zudem zeigte sich in einem NMR-Experiment, dass in DMSO<sub>d6</sub> bei 60 °C in Gegenwart von Natriumazid die Substitution zum entsprechenden Azidoderivat und nicht die Eliminierung zum Hydroxypyridinon erfolgte. Zuletzt wurde noch ein Derivat **73** mit einem Benzyl- anstelle des zuvor verwendeten Methylesters hinsichtlich des Eliminierungsverhaltens untersucht. Das Benzylderivat **73** wurde dabei aus einem 6,5-bizyklischen Thiazolidinlactam generiert, welches an Position drei einen Benzylester trägt. Das daraus mit 2,2-DMP generierte Acetonid **72** (86%) wurde mit Tf<sub>2</sub>O zur triflierten Verbindung **73** umgesetzt. Dabei wurden neben 39% des gewünschten Triflats **73** bereits weitere 43% Eliminierungsprodukt erhalten. Die beiden Triflate **73** und **71** sind bezüglich ihrer Eliminierungstendenz in die beschriebene Reaktivitätsskala in Abbildung 3-40 eingereiht.



Einen entscheidenden Einfluss auf die Eliminierungstendenz sollte zum einen die Acidität des Protons am Brückenkopf haben, da eine gesteigerte Acidität die Eliminierung begünstigen sollte, und zum anderen die räumliche Anordnung der beiden an der Eliminierung beteiligten Gruppen. Die gesteigerte Eliminierungstendenz der Sulfone im Vergleich mit den Thiazolidinlactamen **43** und **37** wurde bereits eingehend in Kapitel 3.4.4 erläutert und lässt sich vermutlich auf die gesteigerte Acidität in  $\alpha$ -Stellung zum Sulfon erklären. Die Tatsache, dass sich das Benzylesterderivat **73** analog zum Methylester **37** und dem esterfreien Derivat **43** verhält, bestätigt die Vermutung, dass eine Variation an Position 3 keinen Einfluss auf die Eliminierung zwischen C-8 und C-8a besitzt. Zur Einordnung der Acidität des Brückenkopfs der



**Abbildung 3-41:**  $\text{pK}_a$ -Werte der strukturverwandten Verbindungen Anisol, Phenylmethylsulfid und Phenylmethylsulfon. Bei den in Klammern angegebenen Werten handelt es sich um extrapolierte Werte.<sup>[133, 134]</sup>

Oxo-Verbindung **66** wurde zum Vergleich die Literatur herangezogen und die  $\text{pK}_a$ -Werte des Anisols<sup>[133]</sup> mit denen des Phenylmethylsulfids<sup>[133]</sup> und des Phenylmethylsulfons<sup>[134]</sup> verglichen (Abbildung 3-41). Dabei wird deutlich, dass die Acidität des benachbarten

Protons durch den Sauerstoff verglichen mit dem Schwefel herabgesetzt wird. Anhand der Elektronegativitätswerte würde man für den mit Sauerstoff substituierten Brückenkopf ein acideres Proton als für die analogen Schwefelverbindungen vermuten, da der Sauerstoff elektro-negativer als der Schwefel ist (O: EN 3.4; S: EN 2.6). Der Schwefel ist jedoch durch eine Wechselwirkung des Anions mit dem  $\sigma^*$ -Orbital der C-2-S-Bindung in der Lage, ein Anion besser zu stabilisieren, und macht das Proton dadurch acider. Diese Beobachtung lässt sich mit der in Abbildung 3-40 dargestellten, empirisch gefundenen Eliminierungstendenz in Einklang bringen - je acider das Proton am Brückenkopf, desto schneller verläuft die Eliminierung zwischen C-8 und C-8a. Rückschlüsse auf die räumliche Anordnung des Protons am Brückenkopfs und der Abgangsgruppe an Position 8 lassen sich unter anderem anhand der  $^3J_{8a-H,8-H}$ -Kopplung ziehen. Die gemessenen Kopplungskonstanten sind für die bereits erwähnten acetonidgeschützten Triflate in Tabelle 3-10 zusammengefasst.



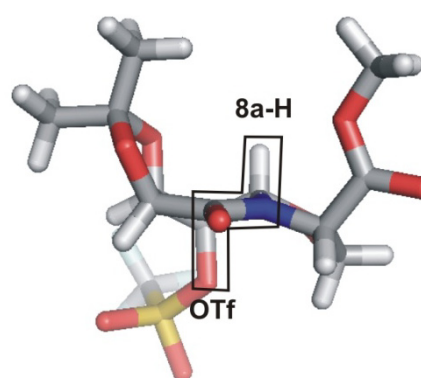
**Tabelle 3-10: Übersicht über die in den acetonidgeschützten Triflaten gefundenen Kopplungskonstanten (gemessen in DMSO<sub>d6</sub>).**

	$^3J_{8a-H,8-H}$	$^3J_{8-H,7-H}$	$^3J_{7-H,6-H}$	$^3J_{3-H,2-H}^{proR}$	$^3J_{3-H,2-H}^{proS}$	$^2J_{gem}$
<b>52</b>	1.8 Hz	3.0 Hz	6.3 Hz	2.3 Hz	9.0 Hz	13.8 Hz
<b>43</b>	1.4 Hz	1.5 Hz	6.7 Hz	(3.3 Hz/5.9 Hz) <sup>a)</sup>	(5.9 Hz/9.2 Hz) <sup>b)</sup>	(11.9 Hz/11.1 Hz) <sup>c)</sup>
<b>37</b>	1.4 Hz	1.9 Hz	6.5 Hz	1.5 Hz	6.6 Hz	11.5 Hz
<b>73</b>	1.5 Hz	1.9 Hz	6.4 Hz	1.4 Hz	6.4 Hz	11.7 Hz
<b>66</b>	1.8 Hz	3.0 Hz	6.3 Hz	7.6 Hz	5.7 Hz	8.7 Hz
<b>71</b>	1.0 Hz	1.9 Hz	9.0 Hz	6.4 Hz	1.8 Hz	11.6 Hz

a)  $^3J_{H,H}$ -Kopplungen des tieffeldig verschobenen 3-Hs, die erstgenannte Kopplung bezieht sich auf das 2-H<sup>t</sup>, die zweite auf das 2-H<sup>h</sup>. b)  $^3J_{H,H}$ -Kopplungen des hochfeldig verschobenen 3-Hs, die erstgenannte Kopplung bezieht sich auf das 2-H<sup>t</sup>, die zweite auf das 2-H<sup>h</sup>. c) Erstgenannt ist die geminale Kopplung der 3-Hs, gefolgt von derjenigen der 2-Hs.

Aus dem Vergleich der im Sechsring beobachteten Kopplungskonstanten wird deutlich, dass die Konformation des Sechsrings in allen *arabino*-konfigurierten Systemen (**52**, **43**, **37**, **73**, **66**) sehr ähnlich ist. Die  $^3J_{8a-H,8-H}$ -Kopplung liegt in allen Fällen zwischen 1.4 und 1.8 Hz, die  $^3J_{8-H,7-H}$ -Kopplung zwischen 1.5 und 3.0 Hz und die  $^3J_{7-H,6-H}$ -Kopplung zwischen 6.3 und 6.7 Hz. Die geänderte Stereochemie im *ribono*-Derivat **71** an Position 6 und 7 wird an der größeren  $^3J_{7-H,6-H}$ -Kopplung von 9.0 Hz deutlich und lässt darauf schließen, dass das Acetonid in diesem Fall den Sechsring weniger verdreht, da der Winkel, den die beiden Protonen einschließen, kleiner ist als im Falle der zur Oberseite des Rings zeigenden Acetonide. In allen acetonidgeschützten Triflaten stehen die Abgangsgruppe und das Proton am Brückenkopf mit einem Torsionswinkel zwischen 175° und 179° antiperiplanar, wie in Abbildung 3-42 für das auf Triflat **37** beispielhaft an der mit dem Programm *HyperChem*<sup>[135]</sup> geometrie-optimierten Struktur gezeigt. Somit lässt sich der Unterschied im Eliminierungsverhalten nicht auf eine unterschiedliche Anordnung der beiden Gruppen zueinander gründen.

Dass aber die Acidität alleine nicht ausschlaggebend sein kann, zeigt die Tatsache, dass das *ribono*-Derivat **71** im Gegensatz zum analogen Triflat **37** in Lösung über mehrere Stunden stabil ist, und die Reaktion mit Natriumazid in DMF bei 60 °C einzig das gewünschte Azid lieferte, wohingegen im Falle von **37** das Azid nur in Spuren beobachtet werden konnte.

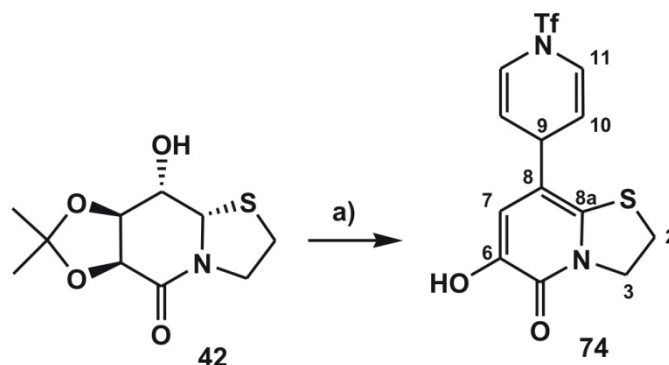


**Abbildung 3-42: Räumliche Darstellung der acetonidgeschützten Triflate am Beispiel von Verbindung 37. Hervorgehoben ist die antiperiplanare Stellung der Abgangsgruppe und des Protons am Brückenkopf.**

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Synthese eines mit Sauerstoff in *para*-Position zur freien Hydroxylgruppe substituierten Hydroxypyridinons **67** über die Acetalroute gelungen ist. Die Unterschiede in der Eliminierungstendenz der acetonidgeschützten Triflate lässt sich mit der steigenden Acidität des Brückenkopfes erklären. Die Anordnung der zur Ausbildung der ersten Doppelbindung nötigen Abgangsgruppe und des Protons am Brückenkopf ist in allen untersuchten acetonidgeschützten Triflaten hingegen sehr ähnlich und somit vermutlich nur von untergeordneter Bedeutung für die beobachteten Reaktivitätsunterschiede.

### 3.4.7 Substitution am Pyridinonring

Eine Möglichkeit, den Hydroxypyridinongrundkörper durch das Anbringen von Substituenten zu variieren, besteht durch das Abfangen des Monoeliminierungsprodukts mit einem Elektrophil. Diese Reaktionsmöglichkeit wurde zunächst bei der Bildung des Hydroxypyridinons **74** beobachtet, welches durch das Auftreten einer Nebenreaktion bei der Triflierung des Acetonids **42** in reinem Pyridin mit 1.3 eq  $\text{Tf}_2\text{O}$  isoliert werden konnte. Nach der Aufreinigung wurde ein Produktgemisch erhalten, das durch erwärmen in DMF zum Hydroxypyridinon umgesetzt werden sollte, um auf dieser Stufe die Verunreinigung abzutrennen. Auf diese Weise wurden 22% des an Position 8 substituierten Hydroxypyridinons **74** erhalten (Schema 3-23).



**Schema 3-23:** Die Triflierung des Acetonids **42** in reinem Pyridin lieferte ein Produktgemisch, aus welchem nach Erhitzen in DMF das substituierte Hydroxypyridinon **74** isoliert werden konnte. a) i:  $\text{Tf}_2\text{O}$ , Pyridin,  $0^\circ \rightarrow \text{RT}$ , 3 h; ii: DMF,  $60^\circ\text{C}$ , 16 h, 22%.

Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des erhaltenen Nebenprodukts (Abbildung 3-43) fiel zunächst durch seine Einfachheit auf. Die Protonen an Position 2 und 3 sind nicht mehr diastereotop aufgespalten, was einen ersten Hinweis auf die zu Grunde liegende Struktur gab. Des Weiteren lassen sich die Kopplungen der Protonen 11, 10 und 9 als ein AA'BB'C-Spinsystem beschreiben, was einen weiteren Hinweis auf die Struktur lieferte. Mit Hilfe der 2D-Spektren ließ sich die Bildung eines Dehydropyridinderivats bestätigen, dessen Dehydropyridinring für das beobachtete AA'BB'C-Spinsystem verantwortlich ist. Mit Hilfe des HSQC-Spektrums ließ sich das Signal oberhalb von 9 ppm als X-H identifizieren, da im Gegensatz zu den weiteren vorhandenen

Protonen keine  $^1J_{\text{C-H}}$ -Kopplung zu beobachten war. Anhand des COSY-Spektrums ließ sich auf das Vorhandensein dreier getrennter Spinsysteme schließen, die durch die Auswertung der im HMBC-Spektrum gemessenen *long-range*-C-H-Kopplungen zu einem Strukturvorschlag zusammengeführt werden konnten.

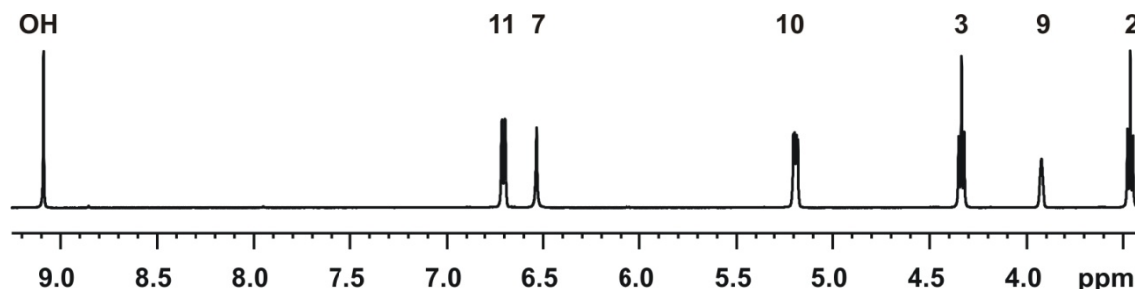
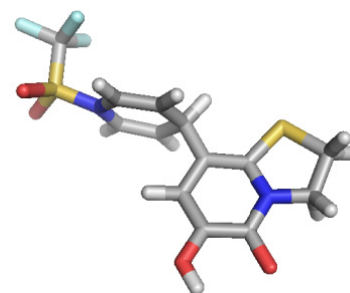


Abbildung 3-43:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Dehydropyridins **74** ( $\text{DMSO}_{\text{d}6}$ , 500 MHz, 300 K). Die Protonen an Position 3 und 2 sind nicht mehr diastereotop aufgespalten.

Die Struktur konnte durch die erhaltene Kristallstruktur, deren Ausschnitt in Abbildung 3-44 gezeigt ist, endgültig gesichert werden. Der 1,4-Dihydropyridinring nimmt darin eine planare Konformation ein, die durch die Ebene des Hydroxypyridinons in zwei Hälften geteilt wird. Diese Konformation steht im Einklang mit zuvor berichteten Kristallstrukturen anderer 1-Triflyl-1,4-dihydropyridine.<sup>[136-138]</sup>

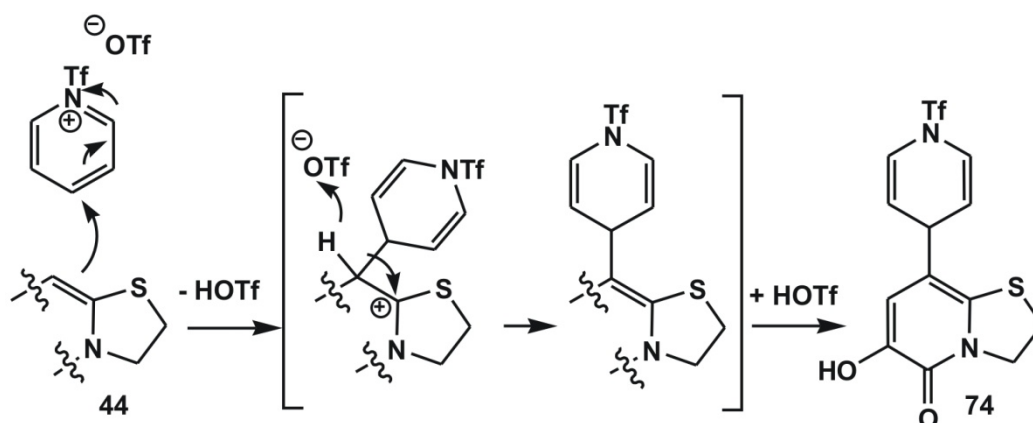


Wie bildet sich jedoch das substituierte Hydroxypyridinon unter den gewählten Reaktionsbedingungen? Bekannt ist, dass sich das Triflat **43** bereits in Lösung teilweise in das Monoeliminierungsprodukt **44** und daraus in das unsubstituierte Hydroxypyridinon **45** umwandelt. Dieses sollte unter den gegebenen Bedingungen jedoch eher an der freien Hydroxylgruppe trifliert werden, was durch ein

Abbildung 3-44: Ausschnitt aus der Kristallstruktur des Dehydropyridins **74**.

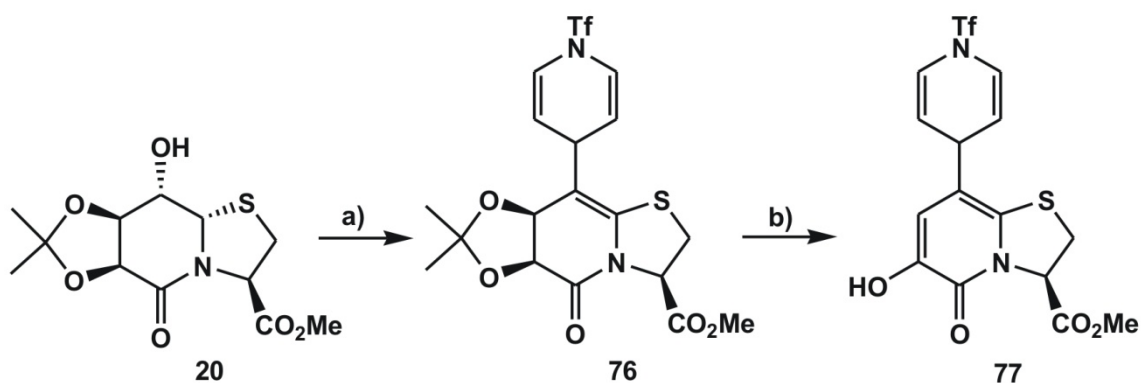
Kontrollexperiment bestätigt wurde. Löst man das Hydroxypyridinon **45** in Pyridin und gibt  $\text{Tf}_2\text{O}$  hinzu, erhält man ausschließlich das Triflierungsprodukt **76**. Wahrscheinlicher ist daher die Reaktion des Monoeliminierungsprodukts **44** mit dem aus Pyridin und Trifluormethansulfonsäureanhydrid im Gleichgewicht stehenden 1-Trifluormethansulfonylpyridinium Trifluormethansulfonat (TPT). Es ist bekannt, dass die Umsetzung von Pyridiniumverbindungen mit Nukleophilen zur Bildung ringgeöffneter Verbindungen<sup>[139, 140]</sup> oder zur Bildung von Dehydropyridinen<sup>[141]</sup> führt. Der nun vorgeschlagene Mechanismus zur Bildung des Dehydropyridin-substituierten Hydroxypyridinons **74** ist in Schema 3-24 gezeigt. Im Falle der Bildung von **74** fungiert die elektronenreiche Doppelbindung des Keten-S,N-Acetals **44** als Nukleophil und greift das Pyridiniumtriflat unter Bildung eines

Dehydropyridins an. Der Angriff erfolgt dabei ausschließlich in der *para*-Position des TPT. Die Abspaltung des Protons an C-8 führt zur Rückbildung der Doppelbindung und die säurekatalysierte Abspaltung des Acetonids gepaart mit der abschließenden Eliminierung zum substituierten Hydroxypyridinon **74**.



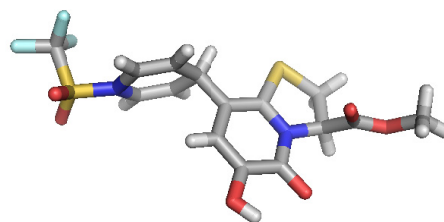
Schema 3-24: Möglicher Mechanismus zur Bildung des substituierten Hydroxypyridinons **74**. Das intermediär gebildete Monoeliminierungsprodukt **44** greift dabei nukleophil das TPT an. Durch Abspaltung eines Protons wird die Doppelbindung zurückgebildet und abschließend das Hydroxypyridinon **74** durch säurekatalytische Abspaltung des Acetonids und abschließende Eliminierung gebildet.

Analoge Transformationen unter Verwendung von TPT sind in der Literatur beschrieben. So nutzen Wang *et al.* diese Strategie zur regioselektiven Synthese von 4-(2-Oxoalkyl)pyridinen,<sup>[136]</sup> Morita *et al.* zur Darstellung von Azulenen<sup>[142]</sup> bzw. Bisazulenen<sup>[143]</sup> oder Daran *et al.* zum Aufbau von trifluormethylierten Dehydropyridinen.<sup>[144]</sup> Im Folgenden sollte versucht werden, die beobachtete Reaktion zum Dehydropyridinon **74** auf das auf Cysteinmethylester basierende System zu übertragen (Schema 3-25).



Schema 3-25: Synthese des Hydroxypyridinons **77**. Das beobachtete acetonidgeschützte Derivat **76** unterstreicht den in Schema 3-24 postulierten Mechanismus. a) Tf<sub>2</sub>O, Pyr, 0 °C → RT, 16 h, 46%; b) DMF, 60 °C, 6 h, 86%.

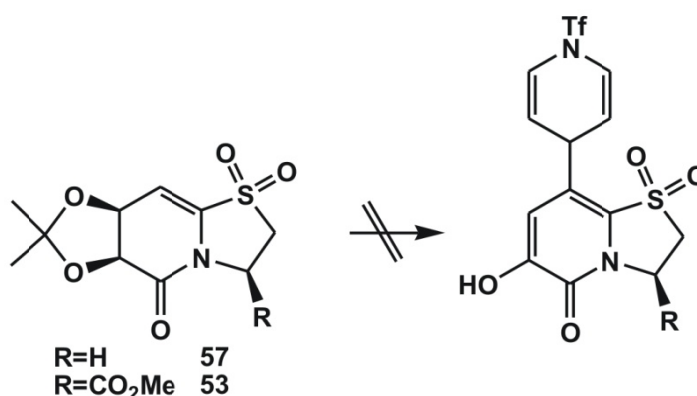
Auf Grund der ähnlichen Reaktivitäten bezüglich der Eliminierung wurde vermutet, dass auch die Reaktion mit TPT ähnlich verläuft. Dazu wurde das Acetonid **20** in Pyridin gelöst und mit  $\text{Tf}_2\text{O}$  versetzt. Auf diese Weise gelangte man zunächst mit 46% Ausbeute zum noch acetonidgeschützten Derivat **76**, das sich aber durch Erwärmen in DMF in das Hydroxypyridinon **77** überführen lässt. Durch Zugabe von Wasser lässt sich das Produkt mit einer Ausbeute von 86% ausfällen. Eine Übersicht der Synthese zum Hydroxypyridinon **77** ist in Schema 3-31 gezeigt. Mit der Isolierung des Dehydropyridins **76**, bei dem das Diol noch als Acetonid geschützt ist, lässt sich der in Schema 3-24 vorgeschlagene Mechanismus untermauern. Dieses lässt sich dann durch Erwärmen in DMF in das gewünschte substituierte Hydroxypyridinon **77** umwandeln. Die Struktur ließ sich wiederum endgültig mit Hilfe der Kristallstrukturanalyse bestimmen. Abbildung 3-45 zeigt einen Ausschnitt aus der erhaltenen Kristallstruktur. Auch in diesem Fall teilt die Ebene des Hydroxypyridinons das 1,4-Dihydropyridin in zwei Hälften.



**Abbildung 3-45: Ausschnitt aus der Kristallstruktur des Dehydropyridinons 77.**

Die gezeigte Sequenz sollte nun außerdem auf die analogen sulfonierten Verbindungen übertragen werden. Dazu wurden die beiden sulfonierten Monoeliminierungsprodukte **57** und **53** in absoluten Pyridin gelöst und, wie in Schema 3-26 gezeigt, mit  $\text{Tf}_2\text{O}$  versetzt. In beiden Fällen konnte jedoch keine Produktbildung beobachtet werden. Die Doppelbindungen sind durch die Sulfongruppe, wie bereits in Kapitel 3.4.4 erwähnt, elektronenärmer als ihre nicht oxidierten Analoga und damit vermutlich zu elektronenarm, um mit dem elektrophilen TPT reagieren zu können.

Eine weitere Möglichkeit, das Spektrum der durch diese Reaktion zugänglichen Verbindungen zu erweitern, liegt in der Variation der Pyridinkomponente. Durch Verwendung von 4-Methylpyridin sollte die Addition an der *ortho*-Position des aktivierten Pyridins stattfinden. Es konnte in diesem



**Schema 3-26: Die Übertragbarkeit der 1,4-Dehydropyridinbildung auf die sulfonierten Systeme ist nicht gegeben. Die Doppelbindung ist durch das elektronenziehende Sulfon nicht reaktiv genug, um mit dem aus Pyridin und  $\text{Tf}_2\text{O}$  gebildeten TPT reagieren zu können.**

Fall jedoch keine Produktbildung beobachtet werden. Vermutlich ist das bitykliche System sterisch zu anspruchsvoll, um in *ortho*-Position zur Triflatgruppe angreifen zu können. Dies geht mit der Beobachtung einher, dass für die Reaktion mit TPP, wie oben gezeigt, ausschließlich das *para*-Produkt erhalten werden konnte. Neben Pyridinderivaten ist eine ähnliche Reaktion auch für Chinoline bekannt.<sup>[145]</sup> Im Rahmen dieser Arbeit konnte durch Umsetzung in Chinolin mit Tf<sub>2</sub>O jedoch kein mit Chinolin substituiertes Produkt isoliert werden.

Dehydropyridine dienen in der Literatur als Vorläufer für substituierte Pyridinderivate. Nach Shoji *et al.* ist die Freisetzung des Pyridins ausgehend von Dehydropyridin unter stark alkalischen Bedingungen möglich (unter der Verwendung von 10 eq KOH in Ethanol).<sup>[143]</sup> Ebenfalls unter alkalischen Bedingungen, mit Kalium-*tert*-butanolat in DMSO, setzten Katritzky *et al.* 4-(2-Oxoalkyl)pyridine frei.<sup>[136]</sup> Aus diesem Grund kommt für diese Reaktion nur das auf Cysteamin basierende Derivat **74** in Frage, da das mit dem Methylester an Position drei substituierte Derivat **77** auf Grund der alkalischen Umgebung razemisieren würde. **74** wurde analog der Vorschrift nach Shoji in Ethanol mit KOH umgesetzt. Während bei RT keine Reaktion zu beobachten war, konnte bei einem Testansatz im NMR-Röhrchen durch Zugabe von KOH und 1 h Ultraschallbehandlung bei 40°C die Freisetzung des substituierten Pyridins **78** beobachtet werden. Die zu Grunde liegende Reaktionsgleichung und das erhaltene <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Produkts sind in Abbildung 3-46 gezeigt.

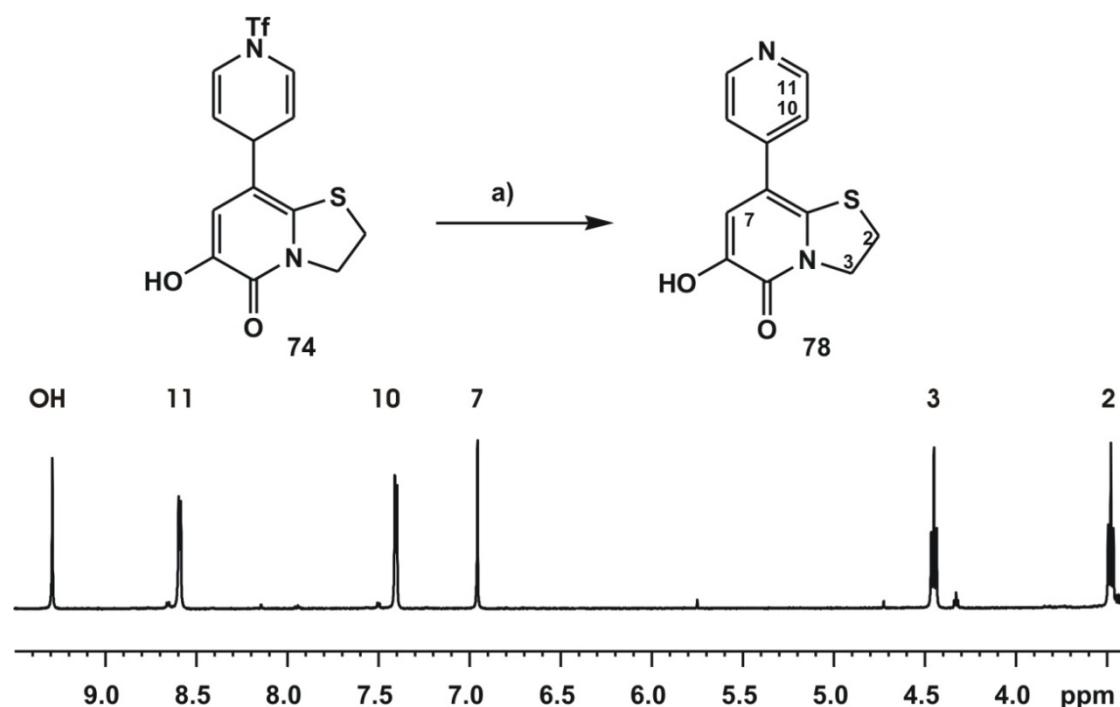


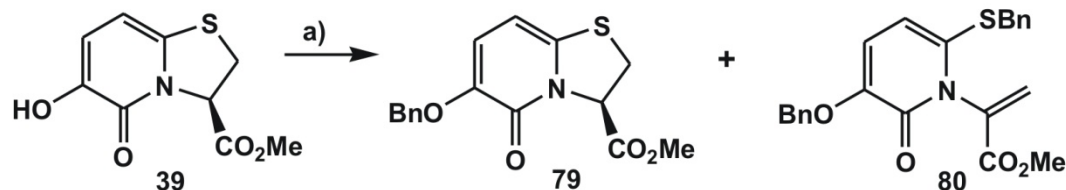
Abbildung 3-46: Freisetzung des Pyridins **78** ausgehend vom Dehydropyridin **74** a) KO<sup>t</sup>Bu, DMSO, RT, 16 h, 31%. Im gezeigten <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (500 MHz, 300 K, DMSO-d<sub>6</sub>) sind die Signale des Pyridinrings verglichen mit dem Dehydropyridin um ca. 2 ppm ins Tieffeld verschoben und liegen in dem für Pyridine typischen Verschiebungsbereich.

Die erfolgreiche Umsetzung vom Dehydropyridin- zum Pyridinderivat lässt sich bereits anhand des gezeigten  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums zeigen. Zum einen fehlt ein Signal für das Proton an Position 9 des Dehydropyridins und zum anderen sind die beiden Signale für die Pyridin-Protonen 10 und 11 mit etwa 2 ppm deutlich ins Tieffeld verschoben und liegen mit 8.59 ppm respektive 7.40 ppm in dem für Pyridine erwarteten Verschiebungsbereich. Im Kolben wurde die Reaktion im Folgenden in DMSO mit  $\text{KO}^t\text{Bu}$  als Base durchgeführt. Die mäßige Ausbeute von 31% lässt sich u.a. mit Problemen bei der Aufarbeitung erklären, da das Produkt auch nach der Neutralisation nur mäßig löslich in organischen Lösungsmitteln ist und sich so nur durch Ausfällen mit Pentan isolieren ließ.

Zusammenfassend ist mit der Reaktion der elektronenreicheren Monoeliminierungsprodukte mit TPP der Zugang zu an Position 8 substituierten Hydroxypyridinonen gelungen. Das so erhaltene Dehydropyridinderivat lässt sich im Falle der auf Cysteamin basierenden Bausteine durch Reaktion mit ethanolischer KOH-Lösung in das entsprechende Pyridinderivat überführen.

### 3.5 Versuche zur Freisetzung der Ligationstelle an Position drei in den dargestellten HOPO-Derivaten

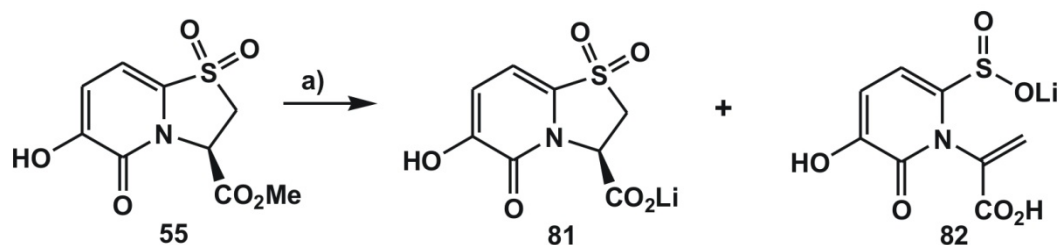
Um in Zukunft die Koordinationssphäre des Metallions vollständig mit den bizyklischen Hydroxypyridinonbausteinen absättigen zu können, ist es notwendig die Koordinationszahl der HOPO-Bausteine beispielsweise von zwei auf sechs im Falle eines Eisenliganden zu erhöhen. Auch für die MRI-Kontrastmittel werden meist sechszählige HOPO-Liganden verwendet, so dass zwei bis drei Koordinationsstellen direkt am Gadolinium für die benötigte Interaktion mit Wasser zur Verfügung stehen (vgl. Kapitel 1.1.3). Um die Erhöhung der Koordinationszahl zu erreichen, ist es nötig, die HOPO-Bausteine an ein entsprechendes Gerüstmolekül anzubringen. Da es sich bei den gängigen Gerüstmolekülen in den meisten Fällen um Polyamine handelt, wird zum Anbringen des HOPOs eine Säurefunktion als Ligationstelle benötigt. Um die Aufreinigung nach der Entschützung und der späteren Ligation zu erleichtern, sollte die Hydroxylgruppe zunächst mit einer Schutzgruppe versehen werden. Dazu wurde die für HOPOs allgemein gebräuchliche Benzylschutzgruppe gewählt. Diese wurde ausgehend von HOPO **39** mit Benzylbromid und Natriumhydrid in DMF eingeführt. Wie in Schema 3-27 bereits zu sehen, wurde nach der Schützung nicht nur das gewünschte geschützte bizyklische Derivat **79**, sondern auch die Dehydroaminosäure **80** erhalten.



**Schema 3-27:** Die Schützung der Hydroxylgruppe im HOPO-Derivat **39** lieferte nicht nur das gewünschte geschützte Derivat **79** sondern auch die Dehydroamino­säure **80**. a) NaH, BnBr, DMF, 0 °C, 3 h, 56% **79** + 26% **80**.

Die Öffnung des Fünfrings geschieht in diesem Fall unter Bildung einer Dehydroamino­säure, da das acideste Proton sich an C-3 befindet. Die Abstraktion dieses pseudobenzylischen Protons (vgl. Abbildung 3-20) führt in gezeigtem Fall jedoch nicht zur Epimerisierung des Stereozentrums an Position drei, sondern durch die einhergehende Benzylierung des Schwefels zur gezeigten Dehydroamino­säure **80**. Die Öffnung des Fünfrings geschieht dabei in der entgegengesetzten Richtung, wie in Schema 3-14 für die Ringöffnung des Cysteaminderivats **47** beschrieben. Mechanistisch ist aber in beiden Fällen die Abstraktion des acidesten Protons, gefolgt von der Ringöffnung des Fünfrings und dem Abfangen des intermediär entstehenden Thioalkoholats mit Benzylbromid denkbar. Die Bildung von Dehydroamino­säuren ausgehend von bizyklischen Thiazolidinlactamen in Gegenwart von Natriumhydrid und Benzylbromid wurde in der Arbeitsgruppe Geyer auch für andere Ringsysteme beobachtet und diente dort als Vorstufe zur Synthese von in Heparin vorkommenden Uronsäurederivaten.<sup>[146]</sup>

Da die Schützung der Hydroxylgruppe und anschließende Freisetzung der Ligationsstelle nur zu Teilen den gewünschten Erfolg brachte, sollte versucht werden zuerst die Ligationsstelle freizusetzen und die Hydroxylgruppe erst im Anschluss zu schützen. Dazu wurde diesmal ausgehend von Sulfonbaustein **55** 2 eq LiOH in Dioxan verwendet. Die Reaktion ist in Schema 3-28 gezeigt.



**Schema 3-28:** Die Entschützung des Sulfon-HOPO-Bausteins **55** liefert nicht nur wie gewünscht das Lithiumcarboxylat **81**, sondern auch das Dehydroamino­säurederivat **82**, dessen Pyridinonring durch die Ringöffnung des Fünfrings mit einer Sulfinsäure substituiert ist. a) 2 eq LiOH, Dioxan, RT, 3 h, 68%.



Das in Schema 3-28 gezeigte Produktgemisch aus freier Säure **81** und Dehydroaminoäure **82** fiel auf Grund seiner Polarität aus der Reaktionslösung aus und wurde im Verhältnis **81/82** von 1:0.5 isoliert.

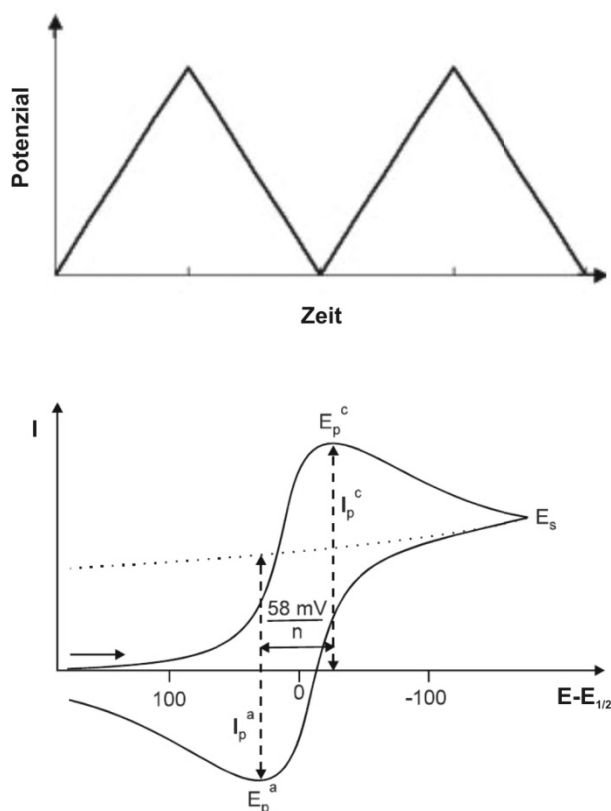
Bei den Dehydroaminosäuren **80** und **82** handelt es sich um interessante Hydroxypyridinonderivate. Verbindung **80** ließe sich durch einen Überschuss an Benzylbromid und NaH sicherlich als Hauptprodukt der in Schema 3-27 gezeigten Reaktion erhalten. Bereits zuvor wurde jedoch deutlich, dass die Entfernung der Benzyle und somit die Freisetzung der HOPO-Einheit im Falle der Thiohydroxypyridinone durch Hydrierung nicht möglich ist (vgl. Kapitel 3.7). Die selektive Darstellung der Dehydroaminosäure **82** hingegen gestaltet sich auf Grund der Polarität der Verbindung vermutlich schwieriger, da es zusammen mit dem evtl. Vorläufermolekül **81** aus der Lösung ausfällt und so keine Ringöffnung unter Ausbildung der Dehydroaminosäure **82** erfolgen kann. Wird jedoch ein zu polares Lösungsmittel gewählt, lässt sich das Produkt vermutlich nicht mehr von dem im Überschuss verwendeten LiOH abtrennen. Hier ließe sich jedoch noch die verwendete Base variieren, um auf diesem Weg selektiv zur freien Säure **81** oder der Dehydroaminosäure **82** zu gelangen.

Um die Probleme bei der alkalischen Hydrolyse und die daraus resultierenden Produktgemische zu vermeiden, sollte versucht werden, den Methylester der Ligationstelle sauer zu hydrolysieren. Dazu wurde das Sulfon-HOPO **55** in Dioxan gelöst mit 1 N HCl versetzt und zunächst bei RT gerührt. Da bei RT keine Reaktion eintrat, wurde die Temperatur schrittweise bis zum Siedepunkt erhöht, doch auch dadurch ließ sich der Methylester nicht hydrolysieren. Ausblickend sollte es jedoch möglich sein den Methylester des Sulfon-HOPOs **55** sowie den des Thio-HOPOs **39** bzw. des Oxo-HOPOs **67** unter sauren Bedingungen zu spalten und diese dann im folgenden zu Ligation mit einem Gerüstmolekül zu nutzen.

### 3.6 Untersuchung der physikalischen und chelatisierenden Eigenschaften der Hydroxypyridinone

Die in Kapitel 3.4 beschriebenen Hydroxypyridinone sollten zunächst mittels Zyklovoltammetrie (CV) hinsichtlich ihres Redoxverhaltens untersucht werden. Die Methode basiert auf Studien von Heyrovský, der für seine Entdeckungen auf dem Bereich der Polarographie 1959 den Nobelpreis für Chemie verliehen bekam. Die Methode beschreibt, wie man auf Grund der Zusammensetzung des Wortes aus Volt und Ampereometrie bereits erkennen kann, das Strom-Spannungsverhalten eines elektrochemischen Systems. Dabei erstreckt sich ihr Anwendungsbereich von der Untersuchung einfacher Redoxvorgänge in der anorganischen oder organischen

Chemie bis hin zur Charakterisierung von Multielektronentransferprozessen in der Biochemie oder der makromolekularen Chemie.<sup>[147]</sup> Das Zyklovoltammogramm gibt dabei nicht nur Einblick in thermodynamische Parameter wie das Redoxpotenzial, sondern auch unmittelbar in die Kinetik von Elektrodenreaktionen, und dient zum Nachweis reaktiver Zwischenstufen.<sup>[148]</sup>



**Abbildung 3-47: oben: Potenzial-Zeit-Verlauf an der Arbeitselektrode (Dreiecksspannung) bei der CV; unten: CV-Kurve für eine reversible kathodische Reduktion des Edukts mit anschließender anodischer Oxidation.**

Auf Grund des dreiecksförmigen zeitlichen Verlaufs der an der Arbeitselektrode angelegten Spannung wird die Zyklovoltammetrie auch als Dreiecksspannungsmethode bezeichnet (Abbildung 3-47, oben), deren maximale Ober- und Untergrenze durch die Stabilität des verwendeten Lösungsmittels bestimmt werden. Der zwischen Arbeits- und Gegenelektrode gemessene Strom in Abhängigkeit von der angelegten Spannung ergibt für einen reversiblen Vorgang die in Abbildung 3-47 (unten) gezeigte Strom/Spannungskurve. Die Anwesenheit einer oxidierbaren Spezies macht sich durch das Auftreten eines Anodenstroms an der Arbeitselektrode bemerkbar, sobald die angelegte Spannung das Redoxpotenzial erreicht

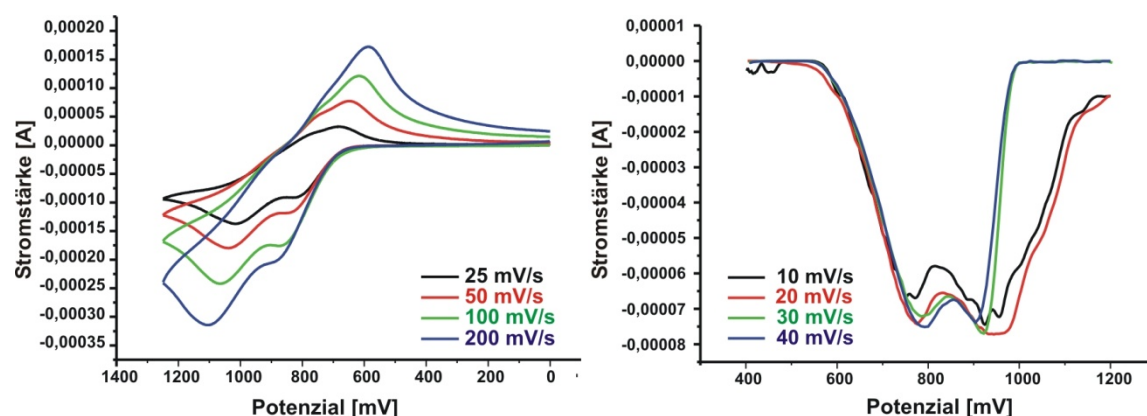
oder überschreitet. Die Stärke des gemessenen Stroms ist dabei von der Konzentration der redoxaktiven Spezies an der Elektrodenoberfläche abhängig. Wenn mit fortschreitender Spannung die Oberflächenkonzentration der redoxaktiven Spezies Null wird, erreicht der Konzentrationsgradient an der Elektrodenoberfläche seinen Maximalwert. Bei weiterem Spannungsvorschub dehnt sich nur noch die Diffusionsschicht aus, so dass der Konzentrationsgradient an der Oberfläche wieder kleiner wird, woraus sich das Ansteigen der Kurve bis auf einen Maximalwert mit anschließendem Abfallen ergibt. Der theoretische Verlauf dieser Strom/Spannungskurve wurde von Randles<sup>[149]</sup> und Ševčík<sup>[150]</sup> in zwei voneinander unabhängigen Arbeiten berechnet, die heute in der Randles-Ševčík-Gleichung (Gleichung 3-1) zusammengefasst werden.

$$i_p = n \cdot F \cdot \left( \frac{nF}{RT} \right)^{1/2} \cdot D_{Ox}^{1/2} \cdot v^{1/2} \cdot C_{Ox}$$

**Gleichung 3-1:** Randles-Ševčic-Gleichung zur Berechnung der Peakstromdichte  $i_p$  mit  $n$  = Anzahl der im Redoxschritt pro Teilchen umgesetzten Elektronen,  $D$  = Diffusionskoeffizient,  $v$  = Spannungsvorschub,  $C$  = Konzentration des Edukts außerhalb der Diffusionsschicht;  $R$  = allgemeine Gaskonstante,  $T$  = Temperatur,  $F$  = Faradaysche Konstante.

Die Stromdichte  $i_p$  ist demnach proportional zur Konzentration des Edukts, der Quadratwurzel der Diffusionskoeffizienten sowie der Quadratwurzel des Spannungsvorschubs.

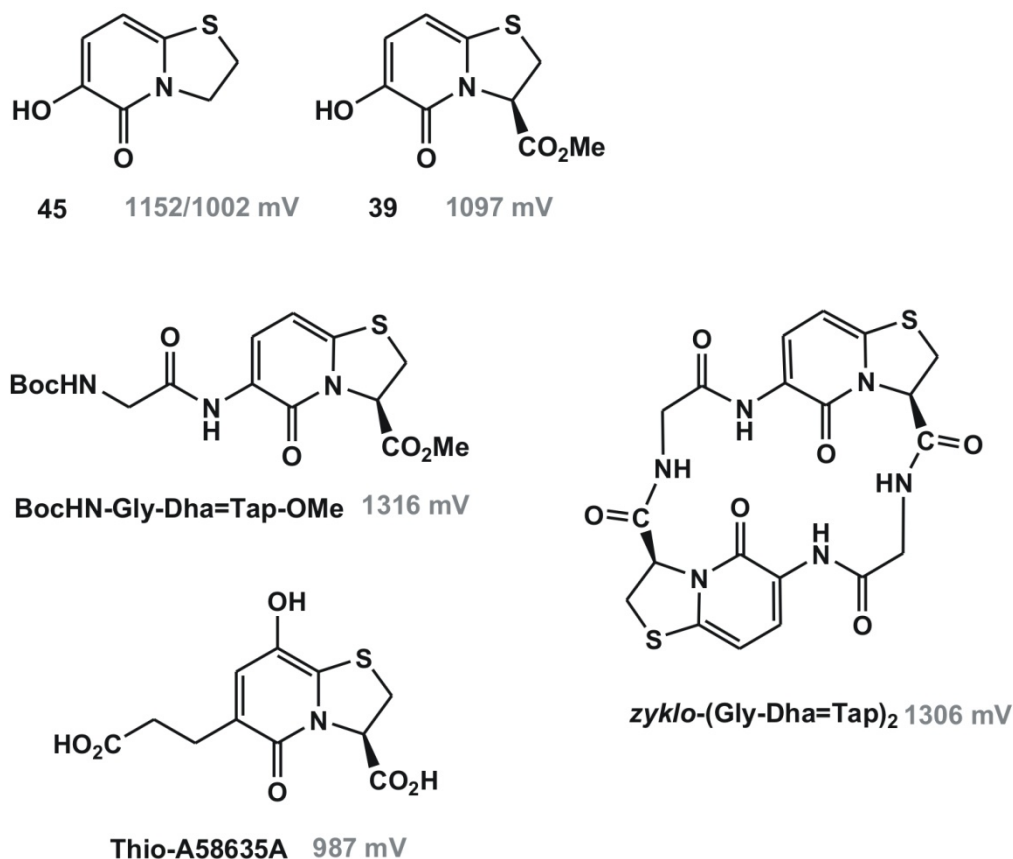
Beispielhaft sollen die erhaltenen Kurven für das Hydroxypyridinon **45** diskutiert werden. Die Messung erfolgte für alle untersuchten Systeme in Acetonitril in Gegenwart von Lithiumperchlorat als zusätzlichen Elektrolyt und in stationärer Lösung, so dass von einem diffusionskontrollierten Prozess ausgegangen werden kann. Gemessen wurde mit einer *glassy-carbon*-Elektrode gegen eine Silber/Silberchlorid-Elektrode in einem Dreielektrodensystem.



**Abbildung 3-48:** links: CV-Messung des HOPOs **45** in 0.1 M LiClO<sub>4</sub>-Lösung in Acetonitril, *glassy carbon*, Potenzial gemessen gegen Ag/AgCl-Elektrode (→ + 222 mV) rechts: DPV-Messung des HOPOs **45** in 0.1 M LiClO<sub>4</sub>-Lösung in Acetonitril, *glassy carbon*, Potenzial gemessen gegen Ag/AgCl-Elektrode.

Neben Zykelvoltammogrammen bei unterschiedlicher Vorschubgeschwindigkeit  $v$  (dE/dt) zur Bestimmung der Reversibilität des Systems (Abbildung 3-48, links) wurde das Redoxpotenzial der jeweiligen Spezies mittels Differentialer-Puls-Voltammetrie (DPV) bestimmt, da diese Methode verglichen mit CV einen genaueren Wert für das Potenzial liefert (Abbildung 3-48, rechts) und mit einer Nachweisgrenze von  $10^{-8}$  M sensibler als die CV ist. Dies wurde sich bei der Untersuchung des Zyklohexapeptids *zyklo*-(Gly-Dha=Tap)<sub>2</sub> zu Nutze gemacht, da lediglich die DPV auf Grund der geringen Löslichkeit in Acetonitril eine Reaktion detektieren konnte. Der erhaltene Wert muss, da das Potenzial gegenüber der Silber/Silberchlorid-Elektrode gemessen wurde, noch um das Potenzial der Elektrode (222 mV) korrigiert werden. Damit ergeben sich für das Hydroxypyridinon **45** korrigierte Werte von 1002 bzw. 1152 mV. Einzig für dieses HOPO-

Derivat ließ sich die Übertragung zweier Elektronen in zwei separierten Peaks beobachten, für alle anderen Derivate wird davon ausgegangen, dass es sich ebenfalls um die Übertragung zweier Elektronen handelt. Die Pyridinone ließen sich reversibel oxidieren, eine reversible Reduktion ließ sich ausgehend von den Pyridinonen jedoch nicht beobachten. Die gemessenen Potenziale sowie die untersuchten Derivate sind in Abbildung 3-49 zusammengefasst.



**Abbildung 3-49: Übersicht über die mittels CV und DPV untersuchten Hydroxypyridinon- und Pyridinonderivate und die daraus ermittelten Redoxpotenziale.**

Aussagen über die Reversibilität des Systems lassen sich bereits anhand der Form der erhaltenen Zyklovoltammogramme treffen. Bei vollständig reversiblen Redoxsystemen sind die Peaks für die Reduktion und die Oxidation gleich hoch ( $i_p^{\text{Ox}} = i_p^{\text{Red}}$ ), die Peakpotenziale sind unabhängig von der Vorschubgeschwindigkeit  $v$  und die Peakströme proportional zu  $v^{1/2}$ . Die Auftragung der relativen Peakstromdichte gegen die Wurzel der Vorschubgeschwindigkeit ist, soweit möglich, für die untersuchten Verbindungen in Abbildung 3-50 gegeneinander aufgetragen. Für die drei Derivate lässt sich zwar eine lineare Abhängigkeit der aufgetragenen Größen erkennen, wie man es für reversible Systeme erwarten würde, jedoch sind die beobachteten Peakpotenziale nicht ganz unabhängig von der Vorschubgeschwindigkeit, so dass es sich vermutlich eher um ein quasi-reversibles System handelt. Die CV-Messungen des Thioanalogons des ACE-Hemmers (–)-A58365A ließen hingegen kein reversibles Verhalten erkennen und die Betrachtung der

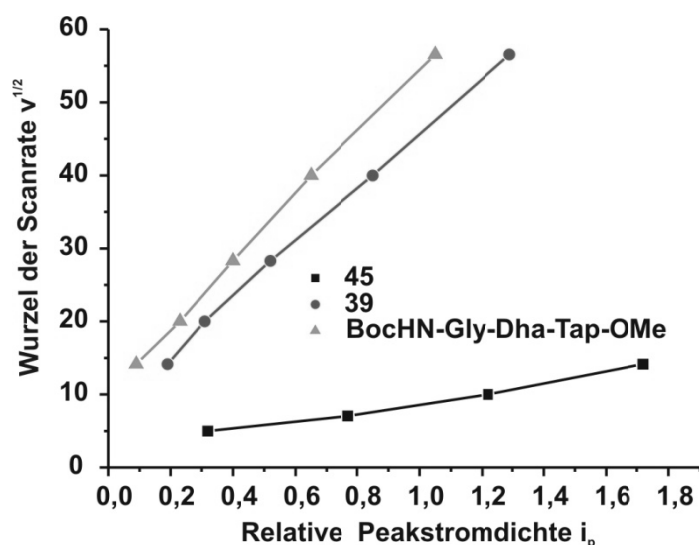


Abbildung 3-50: Auftragung der relativen Peakstromdichte  $i_p$  gegen die Wurzel der Scanrate  $v^{1/2}$  zur Ermittlung der Reversibilität.

Reversibilität für das zyklische Hexapeptid entfiel auf Grund der geringen Löslichkeit der Verbindung.

Ein Vergleich der erhaltenen Potenziale zeigt zum einen, dass der Einfluss eines Substituenten an Position drei vernachlässigbar ist, da die Werte für die Hydroxypyridinone **45** und **39** vergleichbar sind. Ebenso vernachlässigbar ist die Anzahl der im System befindlichen Pyridinone,

da auch die Werte für das Tripeptid und das daraus resultierende Hexapeptid *zyklo*-(Gly-Dha=Tap)<sub>2</sub> nahezu identische Werte aufweisen.<sup>[151]</sup> Die Anordnung des Sauerstoffsubstituenten in *para*-Position des Ketons scheint verglichen mit den Hydroxypyridinonen das Redoxpotenzial herabzusetzen, zudem zeigen die Sauerstoff-substituierten Pyridinone ein niedrigeres Redoxpotenzial als die Amin-substituierten Pyridinondipeptidbausteine.

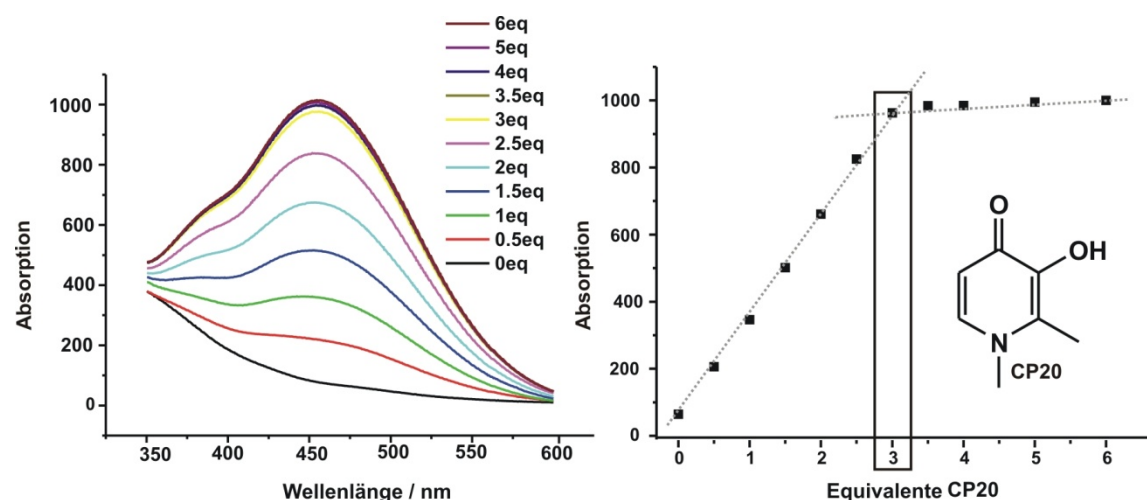
Die Fähigkeit der Hydroxypyridinone zur Komplexbildung sowie die Stöchiometrie der gegebenenfalls erhaltenen Komplexe sollten mittels spektrophotometrischer Titration bestimmt werden. Bei dieser Methode wird die Änderung der Absorptionseigenschaften des Liganden im ultravioletten bzw. sichtbaren Bereich (UV-Vis) gemessen, die durch die Komplexbildung mit einem Metallion hervorgerufen wurde. Idealerweise absorbieren die Lösungen der einzelnen Bindungspartner im verwendeten Messbereich nicht, sondern nur die Lösung des gebildeten Komplexes. Zur Messung wurde ein einfaches Zweistrahlphotometer verwendet, in welchem das Licht in zwei parallele Strahlen geteilt wird, von denen einer durch eine Probenzelle und der andere durch eine Referenzzelle geleitet wird. Der Detektor misst die Intensität des transmittierten Lichts für beide Zellen, aus deren Verhältnis sich die Absorption  $A$  wie in Gleichung 3-2 ergibt.<sup>[152]</sup>

$$A = \log_{10}(I_0/I) = \epsilon \cdot c \cdot d$$

**Gleichung 3-2:** Definition der Absorption  $A$  über das Intensitätsverhältnis des transmittierten Lichts ( $I_0$  = Referenzzelle,  $I$  = Probenzelle) und nach dem Lambert-Beerschen-Gesetz ( $\epsilon$  = molare Absorptionskoeffizient,  $c$  = Konzentration der Probe,  $d$  = Durchmesser der Probenzelle).

Mit der *molar-ratio*-Methode lässt sich die Stöchiometrie des gebildeten Komplexes bestimmen.<sup>[153]</sup> Dazu wird einer der beiden Bindungspartner konstant gehalten, während der zweite in aufsteigender Menge zugegeben wird. Beide reagieren zu einem Komplex ab, was zu einer Extinktionsänderung führt. Ist der stöchiometrische Faktor ( $ML$ ,  $ML_2$ ,  $ML_3$ ,...) erreicht, kann kein weiterer Komplex auf Grund des Fehlens der konstant gehaltenen Komponente gebildet werden und die Extinktion verbleibt auch nach weiterer Zugabe auf konstantem Niveau. Alternativ zur *molar-ratio*-Methode kann die Komplexstöchiometrie in einer spektrophotometrischen Titration mit der Methode nach Job bestimmt werden.<sup>[154]</sup> In ähnlicher Weise wird auch dort das Verhältnis der beiden Komponenten schrittweise variiert, wobei in diesem Fall nicht die Konzentration einer der beiden Komponenten sondern die molare Gesamtkonzentration konstant gehalten wird. Während die Ligandenkonzentration um  $x$  erhöht wird, erniedrigt sich die Metallionenkonzentration um  $1-x$ . Die maximale Extinktion ist dort zu erwarten, wo ein optimales Metall-zu-Ligand-Verhältnis vorliegt ( $ML = 0.5$ ,  $ML_2 = 0.66$ ,  $ML_3 = 0.75$ ). Neben der Information über die Komplexstöchiometrie lassen sich auch erste Rückschlüsse auf Komplexstabilität ziehen. Je stabiler der gebildete Komplex ist, desto schärfer sind die Knickpunkte in der Auftragung der ermittelten Extinktionswerte zu sehen. Ist die Stabilitätskonstante des zu untersuchenden Komplexes zu gering, ist es mit beiden Methoden schwierig, Informationen über die Stöchiometrie zu erhalten, da es zunehmend schwerer wird, die zur Ermittlung des Schnittpunktes nötigen Ausgleichsgeraden sinnvoll zu setzen.

Im Rahmen dieser Arbeit sollten erste Studien zur Komplexbildung der bizyklischen Hydroxypyridinone durchgeführt werden. Diese wurden mit dem auf Cysteamin basierenden HOPO **45** durchgeführt, da es sich bei dem achiralen Molekül um den einfachsten Vertreter aus der Reihe der Hydroxypyridinone handelt. Zunächst wurde jedoch das literaturbekannte Hydroxypyridinon CP20 (vgl. Schema 1-5) synthetisiert<sup>[23]</sup> und ebenfalls mittels spektrophotometrischer Titration untersucht, um die Aussagefähigkeit der Methode bezogen auf die eigenen Systeme zu überprüfen und die Methode im Arbeitskreis zu etablieren. Die Titration erfolgte nach der oben beschriebenen *molar-ratio*-Methode, indem die Konzentration des Eisennitrats in einer 0.05 M Tris-Lösung mit 0.2 mmol/L konstant gehalten wurde, die entsprechenden Äquivalente an Ligand hinzugegeben und die Lösung über Nacht bei 4 °C aufbewahrt wurden, so dass davon ausgegangen werden konnte, dass genügend Zeit zur Komplexbildung bestand. Die erhaltenen Absorptionsspektren sind in Abbildung 3-51 links gezeigt sowie rechts die daraus erhaltene Auftragung der Absorptionsmaxima gegen die Menge an hinzutitriertem Ligand. Anhand des Schnittpunktes der Ausgleichsgeraden lässt sich deutlich ein 3:1-Verhältnis von CP20 und Eisen(III) erkennen, wie es in der Literatur für dieses System beschrieben wird (vgl. Abbildung 1-4).<sup>[5]</sup>



**Abbildung 3-51: Spektrophotometrische Titration des Hydroxypyridinons CP20 mit  $\text{Fe}^{3+}$ .** Die Konzentration des Eisennitrats in einer 0.05 M Tris-Lösung wurde mit 0.2 mmol/L konstant gehalten, die entsprechenden Äquivalente an Ligand hinzugegeben und die Lösung über Nacht bei 4 °C aufbewahrt. Links sind die erhaltenen Absorptionsspektren gezeigt, rechts die Auftragung der Absorptionsmaxima gegen die Menge an hinzutitriertem Ligand aus der deutlich der in der Literatur beschriebene 3:1-Komplex hervorgeht.

Nachdem die Ergebnisse der Literatur mit der beschriebenen Durchführung bestätigt werden konnten, wurde zunächst das Absorptionsspektrum des freien Liganden **45** betrachtet (Abbildung 3-52, links). Bei einer Konzentration von 0.1 mmol/L ließen sich beide für Pyridinone charakteristischen Übergänge erkennen. Dabei handelt es sich bei dem energiereicheren Übergang um den  $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergang, während es sich bei dem Energieärmeren um den  $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang handelt.<sup>[155]</sup> Die beiden Absorptionsmaxima liegen mit 250 nm und 326 nm im typischen Bereich für Pyridinone. Im Anschluss daran wurde der Ligand **45** im 3:1-Verhältnis mit verschiedenen dreiwertigen Metallionen versetzt, da bei einem 3:1-Verhältnis analog den für CP20 erhaltenen Messungen die maximale Absorption erwartet wird. Analog wurden zweiwertige Metallionen mit zwei Äquivalenten des Hydroxypyridinons **45** inkubiert. Die nach 24 h erhaltenen Absorptionsspektren lassen lediglich für Eisen(III) und Kupfer(II) eine Komplexbildung erkennen (Abbildung 3-52, rechts), da in allen anderen Fällen, d.h. für  $\text{Gd}^{3+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$  und  $\text{La}^{3+}$ , entweder keine Komplexbildung eintrat, oder die Banden nicht stark genug verschoben wurden, um sie vom Signal des freien Liganden unterscheiden zu können. Im Weiteren wurde ausschließlich für Eisen(III) eine vollständige spektrophotometrische Titration durchgeführt, da sich in diesem Fall die Absorptionseigenschaften am stärksten ändern. Die Komplexbildung lässt sich durch die eintretende violette Färbung bereits mit bloßem Auge verfolgen.

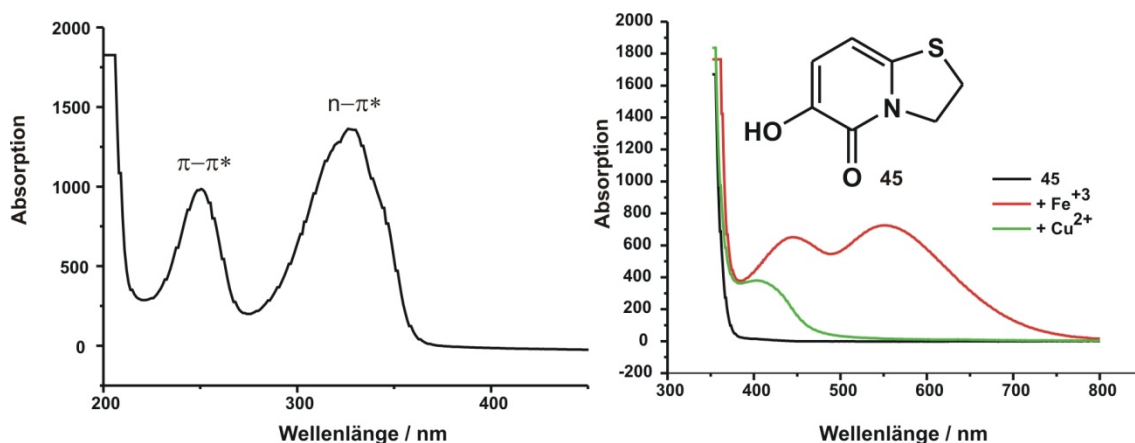


Abbildung 3-52: links: Absorptionsspektrum des freien Liganden **45** bei einer Konzentration von 0.1 mmol/L. Bei dem energiereicheren Übergang handelt es sich um den  $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergang während es sich bei dem Energieärmeren um den  $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang handelt.<sup>[155]</sup> rechts: Einzig für die Umsetzung mit Eisen(III) konnte eine vollständige Separierung der Banden des Komplexes von denen des Liganden erhalten werden. Für Kuper (II) ist lediglich der  $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang zu erkennen, wohingegen der Zusatz aller weiteren untersuchten Metallionen (hier nicht gezeigt) keine Änderung im Absorptionsverhalten erkennen ließ.

Die Titration des Hydroxypyridinons **45** mit Eisen(III) wurde analog der für die Titration von CP20 mit Eisen(III) beschriebene Vorgehensweise nach der *molar-ratio*-Methode durchgeführt. Dabei wurde die Konzentration des Eisennitrats in einer 0.05 M Tris-Lösung mit 0.2 mmol/L konstant gehalten, die entsprechenden Äquivalente an Ligand hinzugegeben und die Lösung über Nacht bei 4 °C aufbewahrt, um eine möglichst vollständige Komplexbildung zu erreichen.

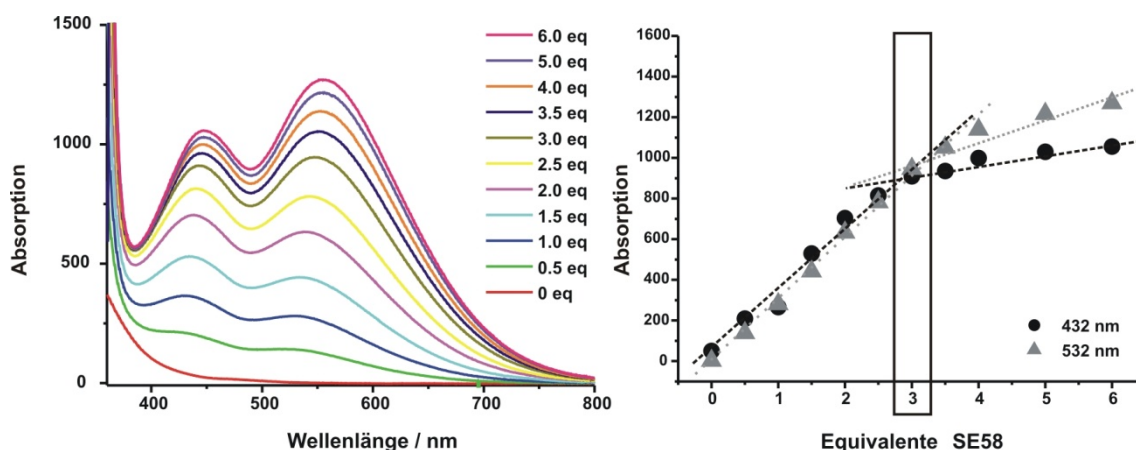


Abbildung 3-53: Spektrophotometrische Titration des Hydroxypyridinons **45** mit  $\text{Fe}^{3+}$ . Die Konzentration des Eisennitrats in einer 0.05 M Tris-Lösung wurde mit 0.2 mmol/L konstant gehalten, die entsprechenden Äquivalente an Ligand hinzugegeben und die Lösung über Nacht bei 4 °C aufbewahrt. Links sind die erhaltenen Absorptionsspektren gezeigt, rechts die Auftragung der beiden Absorptionsmaxima gegen die Menge an hinzutitriertem Ligand aus der deutlich ein 3:1-Komplex des Liganden **45** mit  $\text{Fe}^{3+}$  hervorgeht.

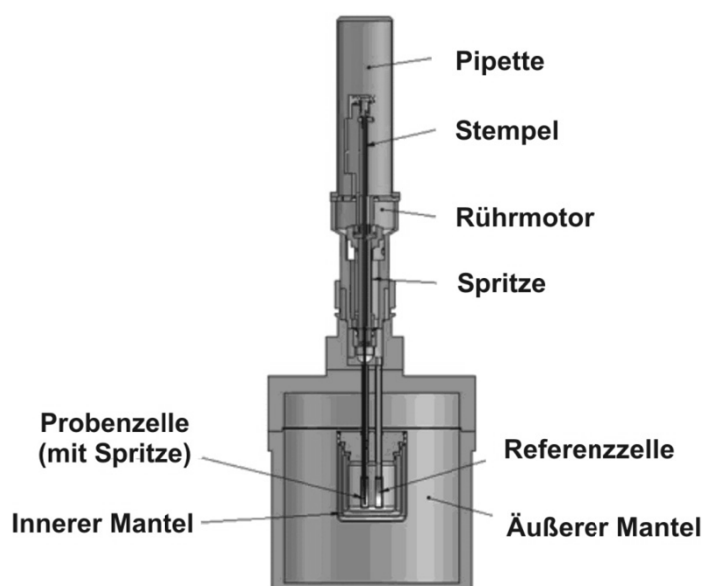


Die für die unterschiedlichen Lösungen erhaltenen Absorptionsspektren sind in Abbildung 3-53 links gezeigt sowie rechts die daraus erhaltene Auftragung der beiden Absorptionsmaxima gegen die Menge an hinzutitriertem Ligand. Die erhaltene Auftragung lässt auch für das Hydroxypyridinon **45** einen 3:1-Komplex mit Eisen(III) erkennen.

Um zum einen Aussagen über die Stabilität des gebildeten Komplexes zu erhalten und zum anderen um neben Eisen(III) und Kupfer(II) noch weitere Metallionen untersuchen zu können, sollte versucht werden, die Komplexbildungseigenschaften mittels isothermaler Titrationskalorimetrie (ITC) zu untersuchen. Diese Methode ist weit verbreitet für die Untersuchung biomolekularer Wechselwirkungen. Bindungsgleichgewichte können im Prinzip mit jeder Methode gemessen werden, die anhand eines Signales, sei es spektroskopisch oder von anderer Art, eine Aussage darüber erlauben, wie viele Liganden im Mittel z.B. an einem Metallion gebunden sind. Zusätzliche Aussagen über thermodynamische Parameter in Verbindung mit der biologischen Wechselwirkung lassen sich bisher aus den spektroskopischen Daten nur indirekt über die van't-Hoff-Methode erhalten. Die ITC liefert außer dem Bindungsgrad oder der mittleren Anzahl gebundener Liganden pro Gittermolekül auch noch direkte Aussagen zur Thermodynamik der Bindung.<sup>[157]</sup> Beim Übergang eines Liganden vom freien in den gebundenen Zustand werden

Wasserstoffbrücken, van der Waals- und hydrophobe Wechselwirkungen aufgebaut und gebrochen. Die damit verbundene Änderung der Wärmemenge wird bei der ITC gemessen und so auf den Grad der Wechselwirkung geschlossen.<sup>[158]</sup> Die ITC ist somit eine universell einsetzbare Methode und wurde bereits für die Untersuchung einer Vielzahl chemischer und biochemischer Wechselwirkungen verwendet, wie

z.B. Antigen-Antikörper-,<sup>[159]</sup> Protein-Rezeptor-,<sup>[160]</sup> Metallion-Ligand-<sup>[161]</sup> oder Nukleinsäure-Protein-Wechselwirkungen.<sup>[162]</sup> Der große Vorteil der ITC im Vergleich zu anderen Messmethoden besteht darin, dass die bindende Wechselwirkung mit



**Abbildung 3-54: Diagramm einer ITC-Messzelle mit Spritze. Die Spritze rotiert während des ITC-Experiments. Das Ende der Spritze ist modifiziert um eine Durchmischung in der Probenzelle zu erreichen. Der Stempel ist computergesteuert und injiziert präzise Volumina an Metalllösung (Abbildung adaptiert aus Lit.<sup>[156]</sup>).**

der nativen, unmodifizierten Form der Makromoleküle in Lösung beobachtet werden kann. Gebundene und ungebundene Form lassen sich zudem im Gleichgewicht vermessen und das Erreichen des Gleichgewichts lässt sich visuell während der Messung verfolgen. Der apparative Aufbau ist in Abbildung 3-54 schematisch dargestellt. Gemessen wird die Wärmemenge  $q$ , die bei Zugabe eines Aliquots einer Lösung z.B. eines Metallsalzes  $\Delta[M_{\text{gebunden}}]$  zu einer vorgelegten Lösung des Volumens  $V$  des Liganden abgegeben bzw. aufgenommen wird. In einer von zwei gleichartigen Messzellen befindet sich die Lösung des Liganden, in einer anderen die Vergleichslösung (Wasser oder Pufferlösung). Die Temperatur der Messzellen wird durch eine elektrische Heizvorrichtung auf einer Temperatur konstant gehalten, die einige Kelvin über der Umgebungstemperatur liegt. Die Umgebung ist ebenfalls thermostatisiert. Die elektrische Leistung, die benötigt wird, um die Messzellen auf ihrer erhöhten Temperatur zu halten, wird

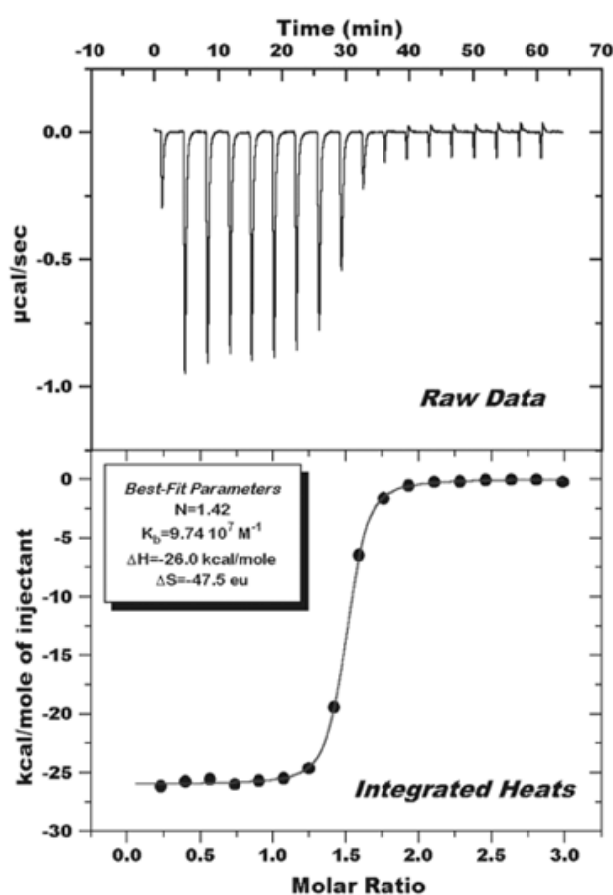


Abbildung 3-55: Typisches ITC-Experiment. Aufgetragen wird die Differenz der Heizleistung gegen die Zeit (oben). Bei jedem Titrationsschritt wird eine Wärmemenge  $q$  frei, die der jeweiligen Signalfäche entspricht. Trägt man die Fläche des jeweiligen Signals gegen das molare Verhältnis von Metall zu Ligand auf, erhält man eine komplette Bindungsisotherme der Interaktion (unten). Abbildung entnommen aus Lit.<sup>[156]</sup>

kontinuierlich gemessen und ist normalerweise konstant. Gibt man nun unter Rühren über eine Spritze ein kleines, definiertes Volumen einer konzentrierten vorthemostatisierten Metallionenlösung zum Liganden, so wird durch Bindungs- und Verdünnungsenthalpie eine Wärmemenge  $q$  verbraucht oder freigesetzt. Die elektrische Heizleistung, die zur Thermostatisierung der Probenzelle benötigt wird, erhöht oder vermindert sich dadurch für eine gewisse Zeit, bis die Wärmemenge  $q$  ausgeglichen wurde. In einer Auftragung der Differenz der Heizleistung der beiden Zellen gegen die Zeit ergibt sich ein Peak, dessen Fläche der Wärmemenge  $q$  entspricht.

Das Ergebnis eines typischen ITC-Experiments ist in Abbildung 3-55 gezeigt. Aufgetragen wird die Differenz der Heizleistung gegen die Zeit (oben). Bei jedem Titrationsschritt wird eine Wärmemenge  $q$  frei, die der jeweiligen Signalfäche entspricht. Zu Beginn des

Experimentes wird das Metallion ganz oder teilweise gebunden, in der Mitte nur noch zum Teil, d.h. gebundenes und freies Metallion liegen in messbaren Konzentrationen vor. Gegen Ende des Experiments ist der Ligand vollständig abgesättigt und das Signal gibt lediglich die auftretende Verdünnungswärme ( $q_{\text{verd}}$ ) und Wärme durch mechanische Effekte ( $q_{\text{mech}}$ ) wieder (Gleichung 3-3).

$$q = q_i + q_{\text{verd.}} + q_{\text{mech}}$$

**Gleichung 3-3: Zusammensetzung der gemessenen Wärmemenge  $q$  aus Verdünnungswärme ( $q_{\text{verd}}$ ), mechanischen Effekten ( $q_{\text{mech}}$ ) und der auf die Bindung zurückzuführende Wärmemenge ( $q_i$ ).**

Um diese Wärmemengen ( $q_{\text{verd}} + q_{\text{mech}}$ ) müssen die erhaltenen Wärmemengen korrigiert werden, damit lediglich die auf die Bindung zurückzuführende Wärmemenge ( $q_i$ ) erhalten wird (Gleichung 3-4).

$$q_i = V \cdot \Delta H^0 \cdot \Delta[M_{\text{gebunden}}]_i$$

**Gleichung 3-4: Beiträge zur Bindungswärme  $q_i$ , molare Reaktionsenthalpie  $\Delta H^0$ , Volumen der zugegebenen Ligandenlösung  $V$ .**

Trägt man die Fläche des jeweiligen Signals gegen das molare Verhältnis von Metall zu Ligand auf, erhält man eine komplette Bindungsisotherme der Interaktion (Abbildung 3-55 unten).

Die molare Reaktionsenthalpie  $\Delta H^0$  kann direkt gemessen werden, wenn als sicher angenommen werden kann, dass die gesamte Menge an hinzutitriertem Metallion  $\Delta[M_{\text{Zugabe}}]_i$  auch gebunden wird. Dies ist bei einem einfachen Bindungsmodell mit  $n$  unabhängigen, gleichartigen Bindungsplätzen im Allgemeinen zu Beginn der Titration der Fall, vorausgesetzt, das Produkt aus Vorlagekonzentration des Liganden und der Bindungskonstante des Metallions  $K_{\text{ass}}$  ist sehr viel größer als eins (Gleichung 3-5).

$$\Delta[M_{\text{gebunden}}]_i \cong \Delta[M_{\text{Zugabe}}]_i \text{ wenn } n \cdot K_{\text{ass}} \cdot [L] > 100$$

**Gleichung 3-5: Voraussetzung für die direkte Messung von  $\Delta H^0$ .**

Daraus ergibt sich nach Auflösung der Gleichung 3-4 nach  $\Delta H^0$  Gleichung 3-6.

$$\Delta H^0 = q_i / (V \cdot \Delta[M_{\text{gebunden}}]_i) \cong q_i / (V \cdot \Delta[M_{\text{Zugabe}}]_i)$$

**Gleichung 3-6: Direkte Bestimmung von  $\Delta H^0$ .**

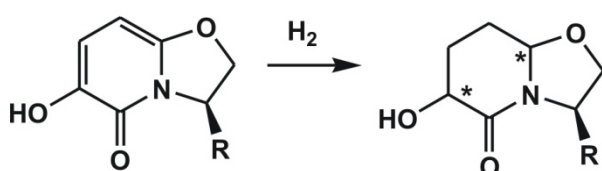
Zur Bestimmung der Bindungsparameter  $K$  und  $n$  wird die Auftragung von  $q_i$  gegen  $\Delta[M_{\text{Zugabe}}]_i$  für einen Satz von Vorgaben für die Parameter  $n$  und  $K$  unter Annahme eines bestimmten Bindungsmodells rechnerisch simuliert. Die Parameter werden softwaregestützt so lange variiert, bis eine gute Übereinstimmung der simulierten Kurve mit dem Experiment erzielt ist. Die so gewonnen Werte für  $n$  und  $K$  werden als bestmögliche Schätzwerte für die tatsächlichen Parameter betrachtet. Hat man  $K$  bestimmt, so können die Standardenthalpie  $\Delta G^0$  und die Standardentropie  $\Delta S^0$  über die Gibbs-Helmholtz-Gleichung (Gleichung 3-7) berechnet werden.

$$\Delta G^0 = -RT \cdot \ln(K_{ass}) \text{ bzw. } \Delta S^0 = (\Delta H^0 - \Delta G^0)/T$$

**Gleichung 3-7: Gibbs-Helmholtz-Gleichung zur Berechnung von  $\Delta G^0$  und  $\Delta S^0$ .**

Da Gadoliniumchelate von großem Interesse in dem Bereich der MRT sind (vgl. Kapitel 1.1.3) und ihre Charakterisierung mittels ITC in der Literatur beschrieben wurde,<sup>[161, 163]</sup> sollten die ITC-Messungen mit der Untersuchung von Gadoliniumkomplexen der Hydroxypyridinone begonnen werden. Als Ausgangspunkt wurde, wie auch für die spektrophotometrische Titration, der literaturbekannte Baustein CP20 verwendet, für den ein 3:1-Komplex mit Gadolinium(III) bekannt ist.<sup>[164]</sup> Zur Titration wurde die Lösung des Metallsalzes in einer Pufferlösung vorgelegt, mit der Lösung des CP20, ebenfalls in Pufferlösung, versetzt und die dabei auftretende Wärmeänderung detektiert. Die Titration führte jedoch nicht zu reproduzierbaren Ergebnissen, was neben Fehlern bei der Messvorbereitung u.a. daran liegen kann, dass die Komplexbildung zum 3:1-Komplex zu langsam ist und dadurch in Lösung ein Gemisch an Komplexen unterschiedlicher Stöchiometrie vorliegt, was die Messwerte verfälscht. Die erhaltenen Messwerte ließen sich lediglich unter der Annahme sequenzieller Bindungsstellen mit dem simulierten Bindungsmodell in Einklang bringen. Die daraus erhaltenen Werte für die Stabilitätskonstante liegen mit  $\log \beta_3 = 5.5\text{-}5.7$  deutlich zu niedrig. Erwarten würde man für CP20 einen  $\log \beta_3$ -Wert, der im Bereich des Maltols liegt, dessen Komplex mit Gadolinium eine Stabilitätskonstante von  $\log \beta_3 = 34.4$  besitzt.<sup>[164]</sup> Die Überlagerung verschiedener Gleichgewichte könnte durch die Verwendung von Liganden umgangen werden, für die ein 1:1-Verhältnis zwischen Ligand und Metall erwartet wird. Aus diesem Grund wurde die Bestimmung mittels ITC im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter verfolgt, da alle Liganden einen 3:1-Komplex mit Gadolinium(III) vermuten lassen.

### 3.7 Diastereoselektive Reduktion der HOPOs zur Darstellung von Piperidinonen

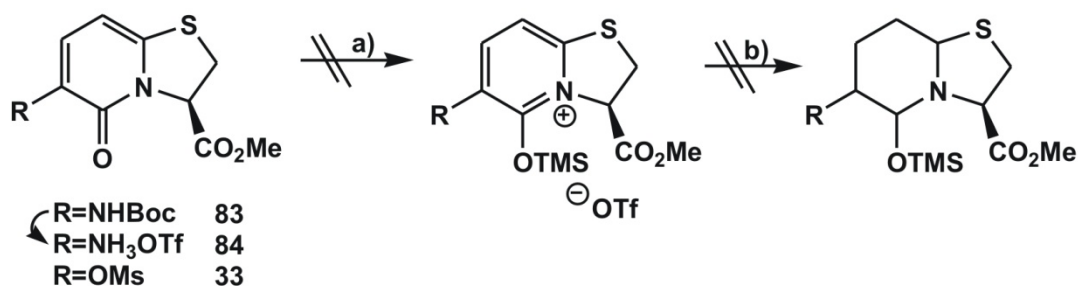


**Schema 3-29: Allgemeine Reaktionsgleichung für die Hydrierung von Hydroxypyridinonbausteinen. Durch die Hydrierung werden gleichzeitig zwei Stereozentren [\*] aufgebaut.**

Die Hydrierung der dargestellten Hydroxypyridinone würde einen einfachen Zugang zu Thia- bzw. Oxazolopiperidinonen bieten, wie sie z.B. nach einer Einführung des Stickstoffs an Position 6 im Bereich der Peptidmimetika Verwendung finden. Als prominentestes Beispiel

sei an dieser Stelle das BTD (*beta turn dipeptide*) als Thioderivat angeführt,<sup>[165]</sup> aber auch die Oxo-Variante findet als Turnmimetikum Verwendung.<sup>[166]</sup> Bei der Hydrierung der Hydroxypyridinone werden, wie in Schema 3-29 allgemein gezeigt, am Brückenkopf und an der Hydroxylfunktion gleichzeitig zwei Stereozentren aufgebaut.

Bereits während der Diplomarbeit zeigte sich, dass sich die Hydrierung der schwefelhaltigen Hydroxypyridinone (X=S) weitaus schwieriger gestaltete als zunächst vermutet.<sup>[95]</sup> Um die Arbeiten diesbezüglich abzuschließen, wurde zum einen die Hydrierung unter hohem Druck in Gegenwart von Pd/C sowie die Aktivierung des Pyridinonrings mit TMSOTf und anschließender Hydrierung des aktivierten Rings untersucht. Leider führte weder die Erhöhung des Wasserstoffdrucks auf 90 bar, noch die Ringaktivierung zum gewünschten Erfolg. Ausgehend von Pyridinonderivat **83** erhielt man mit TMSOTf lediglich das Ammoniumtriflat **84**. Eine Ringaktivierung, wie sie Kunz *et al.* durch die Verwendung von TMSOTf beobachteten,<sup>[167]</sup> fand weder hier noch für das mesylierte Derivat **33** statt (Schema 3-30).



**Schema 3-30:** Die Aktivierungsversuche des Pyridinonrings führten im Falle des Boc-geschützten Amins **83** lediglich zur Entschützung unter Bildung des Ammoniumtriflats **84** [a) TMSOTf, DCM, RT, 20 min, 83%] und nicht zur Aktivierung des Rings durch die Lewisäure. Für das Mesylderivat **33** konnte lediglich Edukt detektiert werden. Eine weitere Hydrierung von Verbindung **84** in Methanol mit Pd/C bei 10 bar H<sub>2</sub> gelang jedoch nicht.

Nachdem die Arbeiten zur Reduktion der schwefelhaltigen Hydroxypyridinone (X=S) keinen Erfolg brachten, wurden nach Erhalt der Oxo-HOPOs (X=O) die Arbeiten zur Hydrierung dieser Bausteine wieder aufgenommen. Das Oxo-HOPO **67** wurde dazu, in Anlehnung an Arbeiten von Dimmerling und Herdeis<sup>[168]</sup>, mit erhöhtem Wasserstoffdruck, bei erhöhter Temperatur und unter Verwendung von Ruthenium auf Kohle als Katalysator umgesetzt. Im Gegensatz zu Palladium auf Kohle weist Ruthenium auf Kohle eine größere Tendenz zur Hydrierung aromatischer Systeme auf.<sup>[169]</sup> Neben Ruthenium findet auch Rhodium auf Kohle gerne Verwendung bei der Hydrierung aromatischer Systeme.<sup>[170]</sup> Mit Ru/C konnte nach 24 h bei 50 °C und einem H<sub>2</sub>-Druck von 12 bar ein einheitliches Produkt isoliert werden. Im Folgenden galt es, die Konfiguration des gebildeten Produkts an Position 6 und 8 zu klären (Abbildung 3-56).

Zur Aufklärung der Konfiguration der beiden neu aufgebauten Stereozentren bediente man sich der NMR-Spektroskopie. Im ROESY-Spektrum, dessen signifikanter Ausschnitt in Abbildung 3-56 gezeigt ist, lässt sich die Konfiguration ausgehend vom bereits bekannten Stereozentrum an Position 3 aufklären. Dieses wurde bereits zu Beginn der Synthese durch die Aminosäure L-Serin eingeführt und ist somit *S*-konfiguriert.

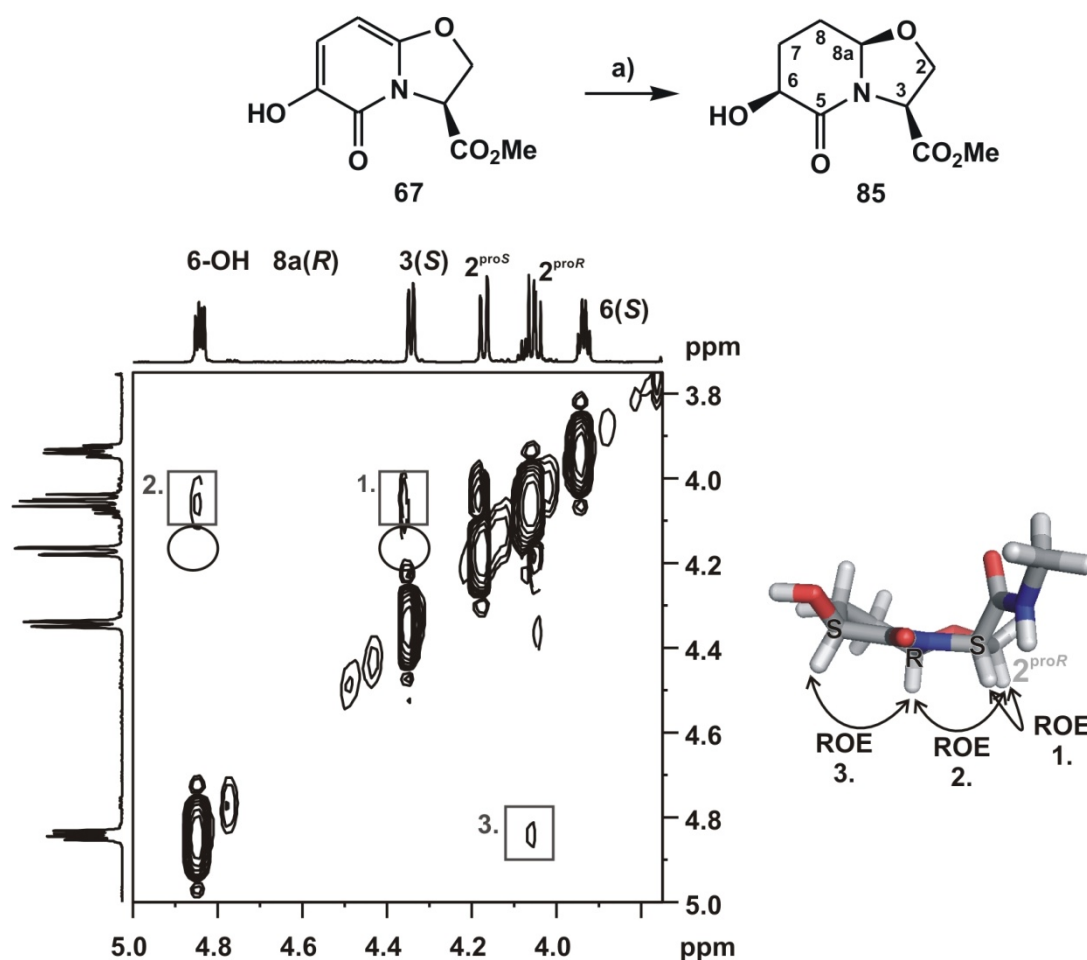
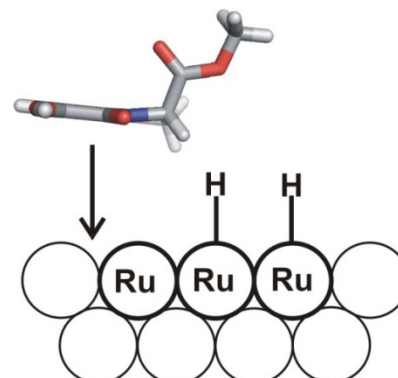


Abbildung 3-56: Die Hydrierung des Oxo-Hydroxypyridions 67 [a] 12 bar  $H_2$ , Ru/C, MeOH, 50 °C, 24 h, 65%] liefert das Oxazolopiperidinon 84. Der Ausschnitt aus dem ROESY-Spektrum des Produkts zeigt anhand der Nummerierung die Reihenfolge der Zuordnung ausgehend vom bekannten Stereozentrum an Position 3. Ausgehend vom 3-H lassen sich zunächst die prochiralen Protonen an Position 2 zuordnen (1.). Mit dieser Zuordnung lässt sich die Konfiguration am Brückenkopf (2.) und von diesem aus abschließend die Konfiguration an Position 6 (3.) bestimmen. Die *HyperChem*-Struktur auf der rechten Seite fasst die beobachteten ROEs zusammen.

Zunächst lassen sich die beiden prochiralen Protonen an Position 2 durch ein ROE-Signal zwischen 3-H und 2- $H^{proR}$  eindeutig zuordnen. Da das Proton an Position 8a ein ROE-Signal mit dem 2- $H^{proS}$  zeigt, lässt sich eindeutig sagen, dass dieses entsprechend der Darstellung des Moleküls in Abbildung 3-56 nach oben zeigt und somit eine *R*-Konfiguration vorliegt. Das

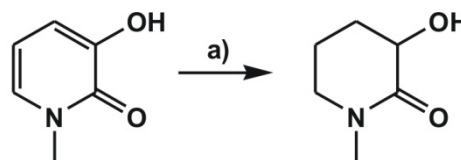
ROE-Signal zwischen 8a-H und 6-H lässt darauf schließen, dass sich beide Protonen auf derselben Ringseite befinden und das Stereozentrum an Position 6 damit *S*-konfiguriert ist.

Bei der durchgeführten Reduktion handelt es sich um eine *cis*-selektive Hydrierung, die von der Ringunterseite her stattgefunden hat. Der Aromat bindet zunächst reversibel über einen  $\pi$ -Komplex an die Katalysatoroberfläche, wobei die Koordination des Aromaten dabei grundsätzlich von beiden Seiten erfolgen kann, was in diesem Fall in einem stereochemisch uneinheitlichen Produkt resultieren würde. Der Methylester an Position 3 des Oxo-Hydroxypyridinons **67** ist jedoch in der Lage, die Oberseite des aromatischen Systems ausreichend von der Katalysatorfläche abzuschirmen, so dass die Übertragung des Wasserstoffs ausschließlich auf die Unterseite des Pyridinonrings erfolgt. Dies ist in Abbildung 3-57 verdeutlicht.



**Abbildung 3-57:** Annäherung des Pyridinons an die Katalysatoroberfläche. Die Ringoberseite ist dabei vom Methylester an Position 3 abgeschirmt, so dass die Übertragung des Wasserstoffs ausschließlich auf die Ringunterseite erfolgt.

Nach der erfolgreichen Hydrierung des Oxo-Hydroxypyridinons **67**, wurde versucht, das Thio-Analogon **39**, den Thio-Hydroxypyridinongrundkörper **45** sowie das verwandte Sulfoxid **55** unter analogen Bedingungen zu hydrieren, um zu den gewünschten Thiazolopiperidinonen zu gelangen. Dazu wurde das jeweilige Pyridinon in Methanol gelöst und im Autoklaven bei 12 bar Wasserstoff, 50 °C, sowie in Gegenwart von Ruthenium auf Kohle für 24 h kräftig gerührt. Außerdem wurde zu Vergleichszwecken das literaturbekannte 3-Hydroxy-1-methyl-2-pyridinon synthetisiert<sup>[168]</sup> und ebenfalls unter den genannten Bedingungen hydriert (Schema 3-31). Im Gegensatz zu den in dieser Arbeit dargestellten bityklischen Pyridinonen ist in der Vergleichsverbindung lediglich der Stickstoff methyliert, alle anderen Positionen des Pyridinons sind unsubstituiert. Die Ergebnisse sind zunächst in Tabelle 3-11 zusammengefasst.



**Schema 3-31:** Hydrierung von 3-Hydroxy-1-methyl-2-pyridinon nach Dimmerling und Herdeis.<sup>[168]</sup> a) Ru/C, 12 bar H<sub>2</sub>, 50 °C, 24 h.

**Tabelle 3-11: Ergebnisse der Hydrierung verschiedener Hydroxypyridinonbausteine in Methanol. Es konnten lediglich HOPOs ohne weiteres Heteroatom<sup>[168]</sup> oder HOPOs mit Sauerstoff als weiterem Heteroatom hydriert werden. Eine Hydrierung der schwefelsubstituierten HOPOs gelang unter den gewählten Bedingungen nicht.**

Edukt	Bedingungen	Produkt
3-Hydroxy-1-methyl-2-pyridinon	Ru/C, 12 bar H <sub>2</sub> , 50 °C, 24 h	3-Hydroxy-1-methyl-2-piperidinon (88%)
( <b>67</b> ) X = O, R = CO <sub>2</sub> Me	Ru/C, 12 bar H <sub>2</sub> , 50 °C, 24 h	( <b>84</b> , 65%) X = O, R = CO <sub>2</sub> Me
( <b>45</b> ) X = S, R = H	Ru/C, 12 bar H <sub>2</sub> , 50 °C, 24 h	Nur Edukt detektierbar
( <b>39</b> ) X = S, R = CO <sub>2</sub> Me	Ru/C, 12 bar H <sub>2</sub> , 50 °C, 24 h	Nur Edukt detektierbar
( <b>55</b> ) X = SO <sub>2</sub> , R = CO <sub>2</sub> Me	Ru/C, 12 bar H <sub>2</sub> , 50 °C, 24 h	Nur Edukt detektierbar

Es ist deutlich zu erkennen, dass sich lediglich das unsubstituierte 3-Hydroxy-1-methyl-2-pyridon sowie das Oxo-Hydroxypyridinon **67** unter den gewählten Bedingungen reduzieren lassen. Für alle Thio-substituierten Hydroxypyridinone konnte nach Ablauf der Reaktionszeit von 24 h lediglich das Edukt detektiert werden. Diese Beobachtung lässt sich mit den während der Diplomarbeit gefundenen Ergebnissen in Einklang bringen, denn auch unter den dort gewählten Bedingungen war eine Hydrierung eines schwefelhaltigen Pyridinons nicht möglich.<sup>[95]</sup> Es ist jedoch bekannt, dass Schwefelverbindungen mit mindestens einem freien Elektronenpaar am Schwefel in der Lage sind, einen Katalysator zu vergiften und ihn so in seiner Reaktivität abzuschwächen oder sogar ganz unbrauchbar zu machen.<sup>[171]</sup> Diese Tatsache macht man sich auch zu Nutze, um die Reaktivität von Katalysatoren zu kontrollieren. So lassen sich Olefin- oder Acetylenfunktionalitäten durch den Zusatz von Diphenylsulfid zum Reaktionsansatz in Gegenwart aromatischer Carbonyle, Benzylester und *N*-Cbz-Schutzgruppen hydrieren.<sup>[172]</sup> Um die Vergiftung des Katalysators zu verringern, wurde der Schwefel zum Sulfon oxidiert (siehe Kapitel 3.4.4), da Sulfone über keine freien Elektronenpaare am Schwefelatom verfügen und somit den Katalysator nicht mehr vergiften sollten. Der Ansatz, die Schwefel-Verbindung durch Überführen in das entsprechende Sulfon doch noch zur Reaktion zu bringen, ist in der Literatur beschrieben und erfolgreich durchgeführt worden.<sup>[173]</sup> Im Fall der hier untersuchten Hydroxypyridinone brachte die Oxidation zum Sulfon allerdings nicht den gewünschten Erfolg. Auch das Sulfons **55** ließ sich nicht wie gewünscht reduzieren, lediglich Edukt ließ sich unter den angewendeten Bedingungen detektieren.

Um eindeutig feststellen zu können, ob das Ausbleiben der Hydrierung im Falle der Schwefel-substituierten Hydroxypyridinone tatsächlich auf eine Vergiftung des Katalysators oder doch der unterschiedlichen Reaktivität im Vergleich mit dem Oxo-Analogon beruht, wurden beide Verbindungen (**45** und **67**) in equimolaren Mengen eingewogen und gemeinsam unter



identischen Bedingungen mit Wasserstoff und Ru/C umgesetzt. Nach 24 h wurde der Katalysator abgetrennt und ein  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Rohprodukts aufgenommen, welches in Abbildung 3-58 gezeigt ist. Es ist deutlich zu erkennen, dass keines der beiden Hydroxypyridinone reduziert worden ist, da im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum für beide Verbindungen die charakteristischen Dubletts des Pyridinonrings im aromatischen Bereich zu erkennen sind. Dieses Ergebnis lässt sich nur damit erklären, dass die Funktionsfähigkeit des Katalysators tatsächlich von der Anwesenheit des Schwefels beeinträchtigt wird (Fall B in Abbildung 3-58), da keine Reaktion stattgefunden hat. Wäre das Schwefel-Analogon lediglich reaktionsträger, hätte zumindest das Oxo-Hydroxypyridinon **67** hydriert werden müssen (Fall A in Abbildung 3-58), wie es unter analogen Bedingungen in Abwesenheit des Thio-Hydroxypyridinons **45** geschieht.

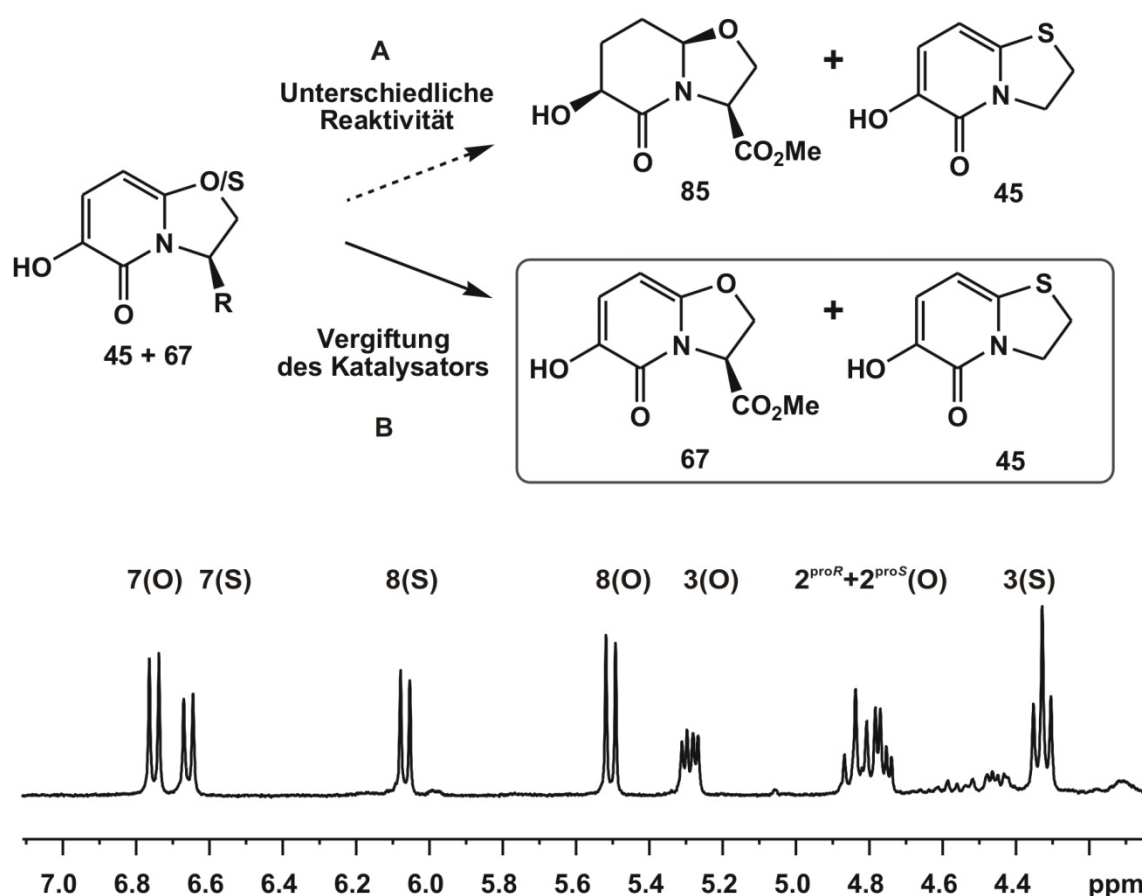
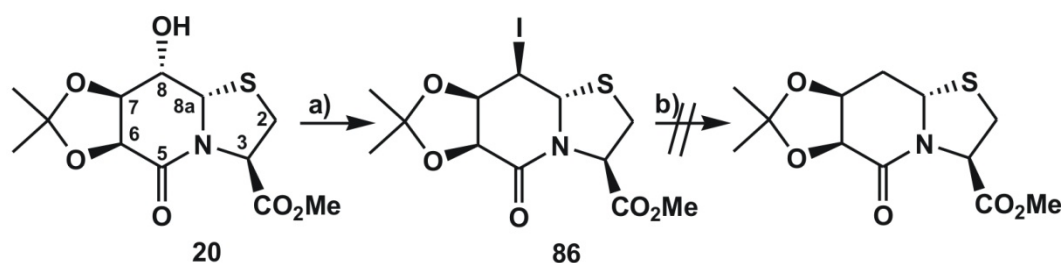


Abbildung 3-58: Konkurrenzexperiment zur Untersuchung der Reaktivitätsunterschiede der HOPO-Bausteine **45** und **67**. Im oberen Teil sind beide denkbaren Ergebnisse des Konkurrenzexperiments der HOPO-Bausteine **45** und **67** gezeigt. Beide Verbindungen wurden gemeinsam in Methanol bei 12 bar  $\text{H}_2$  und  $50^\circ\text{C}$  für 24 h in der Gegenwart von Ru/C umgesetzt. A: Die Hydroxypyridinone besitzen unterschiedliche Reaktivität und die Oxo- wird im Gegensatz zur Thio-Verbindung reduziert. B: Die Thio-Verbindung vergiftet den Katalysator und es findet keine Reduktion statt. Im unteren Teil ist ein Ausschnitt des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums des Rohproduktes gezeigt (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 300 K). Es sind deutlich die charakteristischen Dubletts der Pyridinonringe zu erkennen, was darauf schließen lässt, dass der Katalysator tatsächlich vergiftet wird (Fall B).

Ein alternativer Zugang zu Hydroxypiperidinonen wurde ausgehend von den in dieser Arbeit mehrfach beschriebenen Acetoniden **20** (basierend auf Cysteinmethylester) und **51** (zu **20** analoges Sulfon) beschritten, bei dem die Hydroxylgruppen zunächst an Position 8 und nach Entschützung des Acetonids und Schützung der reaktiveren Hydroxylgruppen an Position 6 auch an Position 7 defunktionalisiert werden sollten. Dazu wurden die Acetonide jeweils mit Triphenylphosphin und Iod in Gegenwart von Imidazol umgesetzt, um mit der entsprechenden Iodo-Verbindung einen geeigneten Vorläufer für die Defunktionalisierung zu erhalten (Abbildung 3-59). Dies gelang jedoch nur ausgehend vom Acetonid **20**, da sich im Fall des Sulfons **51** bedingt durch die Acidität des Protons am Brückenkopf lediglich das Monoeliminierungsprodukt **53** isolieren ließ (vgl. Kapitel 3.4.4).



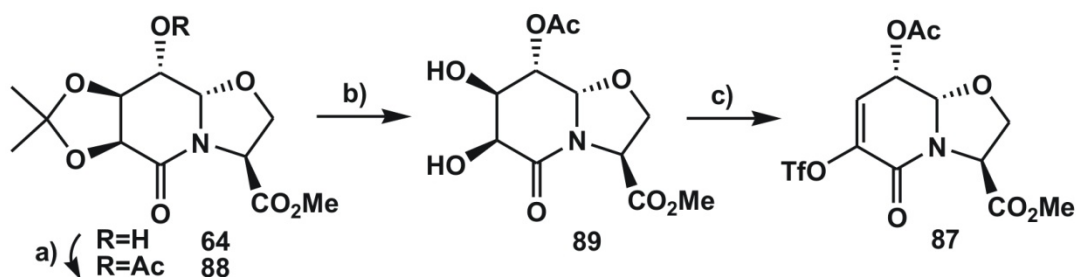
**Abbildung 3-59: Defunktionalisierungsversuche der Hydroxylgruppe an Position 8. a) PPh<sub>3</sub>, I<sub>2</sub>, Imidazol, Toluol, reflux, 2 h, 33%; b) AIBN, HSnBu<sub>3</sub>, Toluol, RT → reflux, 2 h.**

Die Defunktionalisierung war ausgehend von **86** war jedoch nicht erfolgreich, ebenso wenig wie die Defunktionalisierungsversuche nach Aktivierung mit CS(Im)<sub>2</sub> in einer Barton-McCombie-Reaktion. Diese lieferte ausgehend von **20** zwar den aktivierten Alkohol, doch die radikalische Defunktionalisierung gelang auch in diesem Fall nicht. Es konnte lediglich ein nicht vollständig charakterisiertes Nebenprodukt erhalten werden, so dass die Syntheseroute nicht weiter verfolgt wurde. Ausgehend vom Sulfonbaustein **51** konnte auch für die Aktivierung mit CS(Im)<sub>2</sub> in THF bei Raumtemperatur lediglich das Monoeliminierungsprodukt **53** mit einer Ausbeute von 87% erhalten werden.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass sich das Oxo-substituierte Hydroxypyridinon **67** diastereoselektiv reduzieren lässt. Des Weiteren konnte belegt werden, dass das Fehlschlagen der Hydrierung im Falle der Thio-Varianten auf die Anwesenheit des Schwefels zurückführen lässt, da sich im Konkurrenzexperiment weder die Oxo- noch die Thio-Variante reduzieren ließen. Dies lässt sich nur durch eine Vergiftung des Katalysators durch den Schwefel erklären.



Die Synthese des Acetonids ist ausgehend vom bicyklischen Oxazolidinlactam **31** bereits in Schema 3-22 beschrieben und erfolgte mit 2,2-Dimethoxypropan unter Säurekatalyse in DMF mit einer Ausbeute von 49%. Zum Aufbau des in der Retrosynthese gezeigten Enoltriflats **87** wurde zunächst die freie Hydroxylgruppe an Position 8 des Acetonids **65** mit einer Acetylschutzgruppe versehen. Die Synthese des geschützten Derivats **88** gelang mit Essigsäureanhydrid in Pyridin mit einer Ausbeute von 83%. Im Anschluss daran folgte die Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe, die einzig für die selektive Einführung der Acetylgruppe nötig war. Die Entschützung zum Diol **89** mit DCM/TFA konnte mit einer Ausbeute von 73% durchgeführt werden. Die Aktivierung der beiden freigesetzten Hydroxylgruppen mit  $\text{ Tf}_2\text{O}$  führte durch die einhergehende Eliminierung zur Bildung des Enoltriflats **87**, welches mit einer Ausbeute von 79% isoliert werden konnte. Die Regioselektivität der Eliminierung ergibt sich, wie bereits in Kapitel 3.1 gezeigt, aus der *arabino*-Konfiguration des Sechsrings. Die beschriebene Synthese des Enoltriflats **87** ist ausgehend vom Acetonid **65** in Schema 4-2 gezeigt.



Schema 4-2: Synthese des Enoltriflats **87** ausgehend vom Acetonid **65**. a) Ac<sub>2</sub>O, Pyr, DMAP, 0°C → RT, 3 h, 83%; b) DCM/TFA 2:1, RT, 2 d, 73%; c) Tf<sub>2</sub>O, DCM/Pyr 4:1, 0°C → RT, 2.5 h, 79%.

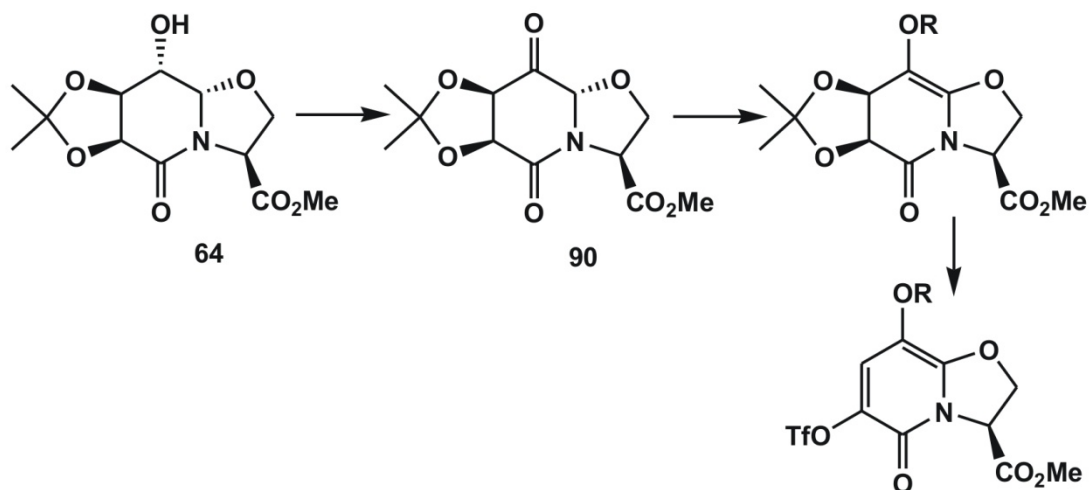
Die Oxidation des Enoltriflats bzw. anders betrachtet des Dehydropyridinons **87** zum Pyridinonsystem sollte analog zu der Synthese nach Seger mit aktiviertem Braunstein durchgeführt werden. Dazu wurde **87** in Toluol gelöst und mit 30 eq Braunstein versetzt. Da bei RT keine Reaktion beobachtet werden konnte, wurde schließlich für mehrere Stunden refluxiert, doch auch danach konnte lediglich Edukt detektiert werden. Auch ein Wechsel von Toluol auf Acetonitril brachte keine Verbesserung. Die Substitution des Schwefels gegen den Sauerstoff als Brückenkopfs substituent hat somit einen entscheidenden Einfluss auf die Oxidationsfähigkeit des Dehydropyridinons. Im Falle des von Seger verwendeten thioanalogen Dehydropyridinons **22** gelang die Oxidation mit einer Ausbeute von 62% (Synthese gezeigt in Schema 1-8).

Alternativ wurde die Umsetzung des Dehydropyridinons **87** zum Pyridinon nach Zhang und Liebeskind<sup>[174]</sup> mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) in Pyridin versucht, doch auch in diesem Fall zeigte die Reaktionskontrolle lediglich das Startmaterial an. Schema 4-3 fasst die Bemühungen zur Darstellung des Pyridinons zusammen.



Schema 4-3: Die Umsetzung des Dehydropyridinons **87** zum entsprechenden Pyridinon war weder analog der von Seger beschriebenen Route [a] 30 eq MnO<sub>2</sub> in Toluol oder Acetonitril, RT→*reflux*] noch nach der Methode von Zhang und Liebeskind erfolgreich [a] NBS, Pyridin]. In allen Fällen konnte lediglich das Startmaterial detektiert werden.

Nachdem die Umsetzung zum Pyridinon ausgehend von Dehydropyridinon **87** nicht möglich war, sollte ein alternativer Zugang zum benötigten Pyridinonvorläufer gefunden werden. Ausgehend vom Hydroxypyridinonbaustein **67** sollte zwar die Triflierung der freien Hydroxylgruppe leicht gelingen, welche zur Einführung der Alkylkette an Position 6 nötig ist, allerdings zeigten die Arbeiten von Seger für das thioanaloge System, dass zwar die Einführung der Alkylkette an Position 6 sowie die Einführung eines Bromsubstituenten an Position 8 ausgehend von einem triflierten Hydroxypyridinon möglich sind, jedoch scheiterte dieser Weg zur Synthese des Thioanalogons des ACE-Hemmers an der geplanten abschließenden *ipso*-Substitution zur Einführung des Sauerstoffsubstituenten an Position 8.<sup>[69]</sup> Aus diesem Grund sollte dieser Substituent bereits vor der Aromatisierung vorliegen und nicht erst im Nachhinein eingeführt werden müssen. Schema 4-4 zeigt diesbezüglich ausgehend vom Acetonid **65** eine weitere Zugangsmöglichkeit.



Schema 4-4: Möglicher alternativer Zugang zum wichtigen Pyridinonderivat. Ausgehend vom Acetonid **65** sollte sich durch Oxidation der verbliebenen Hydroxylgruppe die entsprechende Ketoverbindung darstellen lassen. Diese sollte dann durch Umsetzung zur Enolverbindung, Freisetzung der beiden Hydroxylgruppen und abschließender Aktivierung und Eliminierung mit Tf<sub>2</sub>O das Pyridinonderivat liefern.

Dabei sollte die verbleibende Hydroxylgruppe zunächst zum Keton oxidiert werden, um es dann im Anschluss in die entsprechende Enolverbindung zu überführen. Diese sollte sich dann abschließend durch Freisetzung der beiden Hydroxylgruppen und deren Aktivierung mit  $\text{Tf}_2\text{O}$ , ähnlich der Reaktion des Acetylderivats **88** zum Enoltriflat **87**, zu dem gewünschten Pyridinonbaustein umsetzen lassen.

Die Oxidation der Hydroxylgruppe zum Keton wurde mittels Swern-Oxidation durchgeführt. Für die Aktivierung des DMSO wurde nicht Oxalylchlorid sondern Trifluormethansulfonsäureanhydrid (TFAA) eingesetzt.<sup>[175]</sup> Abbildung 4-2 zeigt das erhaltene  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Rohprodukts, sowie das Spektrum des nach der Aufreinigung isolierten Produktgemisches. Interessanterweise führt die durchgeführte Oxidation ausschließlich zur Bildung des Hydrats, wie anhand des gezeigten  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Rohprodukts zu erkennen ist.

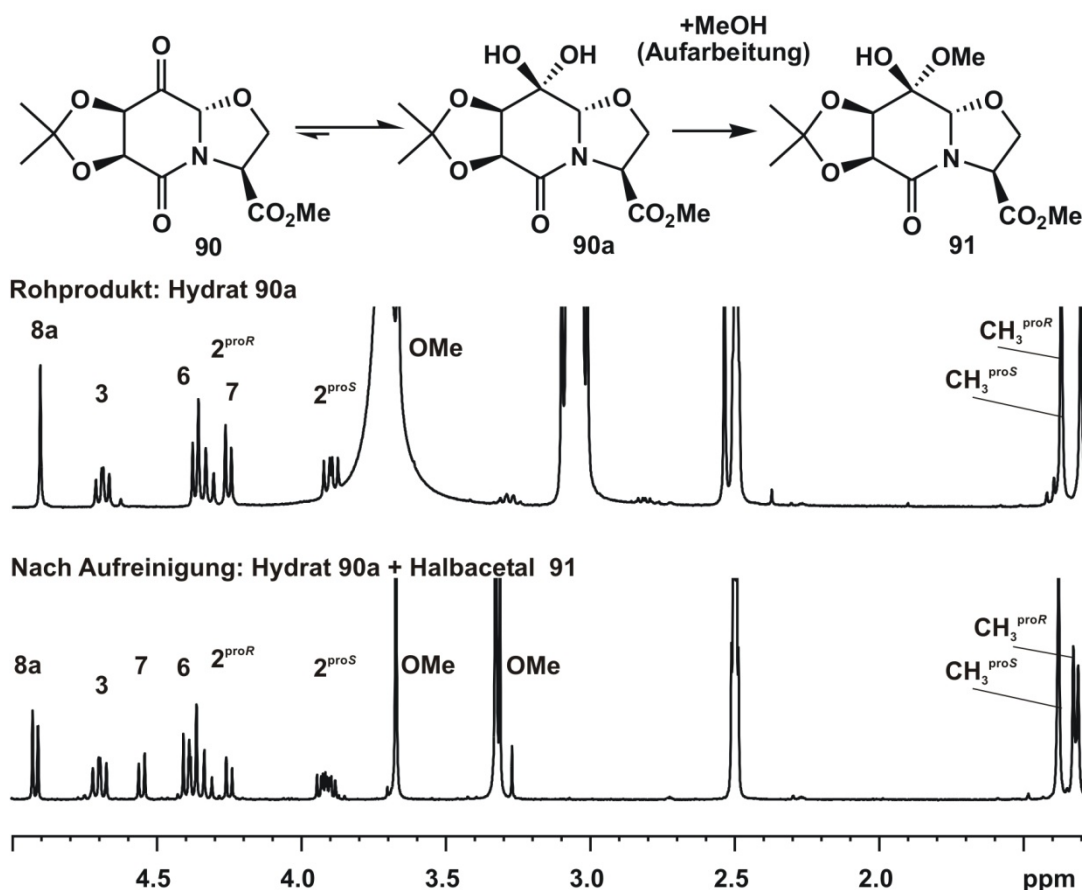


Abbildung 4-2:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Rohprodukts sowie das Spektrum des nach der Aufreinigung isolierten Produktgemisches, das nach der Swern-Oxidation des Alkohols **65** mit DMSO und TFAA erhalten wurde (300 MHz, 300 K,  $\text{DMSO-d}_6$ ). Das Rohprodukt zeigt ausschließlich die Bildung des Hydrats, dessen Signale im oberen Spektrum zugeordnet sind. Das zum Aufbringen auf Kieselgur verwendete Methanol führte indes z.T. zur Bildung eines Halbacetals, dessen Signale im unteren Spektrum zugeordnet sind.

Grund für die große Neigung zur Hydratbildung dürfte zum einen die beidseitige Substitution mit einem elektronenziehenden Substituent in  $\alpha$ -Position des zu Grunde liegenden Ketons sein, die die Verbindung zu einer reaktiven Ketoverbindung machen. Vergleicht man die Neigung zur Hydratbildung mit dem verwandten 1,3-Dihydroxy-2-propanon (23% Hydrat)<sup>[176]</sup> bzw. dem 1,3-Dimethoxy-2-propanon (27% Hydrat),<sup>[177]</sup> ist die fast exklusive Bildung des Hydrats **90a** im Falle des Ketons **90** vermutlich nicht nur auf die Reaktivität des Ketons zurückzuführen. Ein weiterer möglicher Faktor, der die Bildung des Hydrats **90a** begünstigen könnte, ist die Konformation des Sechsrings, der im Falle des Hydrats flexibler sein sollte.

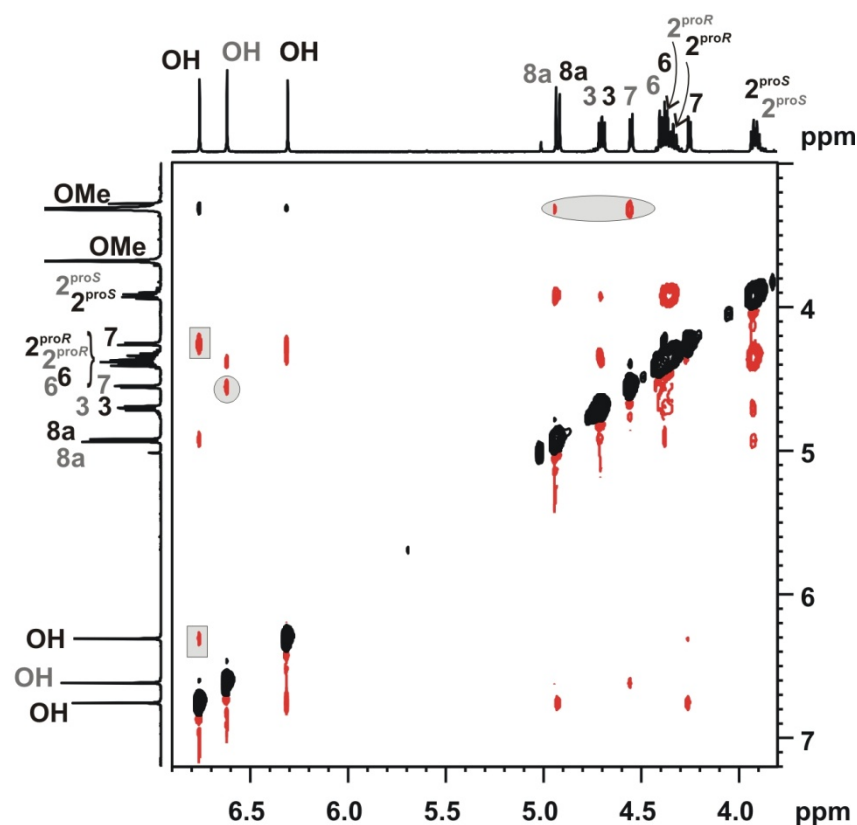


Abbildung 4-3: ROESY-Spektrum des nach der Aufarbeitung der Swern-Reaktion erhaltenen Produktgemisches aus Hydrat **90a** (schwarz markiert) und Halbacetal **91** (grau markiert). Der ROE-Kontakt des halbacetalischen Methylethers mit dem Proton an Position 7 zeigt die *S*-Konfiguration des neu gebildeten Stereozentrums. Des Weiteren lassen sich die Hydroxylgruppen anhand ihrer ROEs den beiden Produkten zuordnen, die beide einen ROE-Kontakt zwischen dem Proton am Brückenkopf und dem 2- $H^{\text{proS}}$  zeigen. Oval umrandet sind die betrachteten Signale des Halbacetals, rechteckig die des Hydrats.

Dass es sich tatsächlich um das Hydrat **90a** handelt lässt sich nicht nur anhand der erhaltenen Masse bestätigen, auch die Betrachtung des  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrums zeigt kein neues Signal für ein Keton, das man bei 175-225 ppm erwarten würde, sondern einen quartären Kohlenstoff bei 91.6 ppm, der dem Hydrat zugeordnet werden konnte, sowie einen weiteren quartären

Kohlenstoff bei 94.7 ppm für das aus dem Hydrat resultierende Halbacetal **91**. Damit ist ausgeschlossen, dass es sich bei den beiden nach der Aufreinigung erhaltenen Produkten um die am Brückenkopf razemisierte Ketoverbindung handelt, wie es durch das Auftreten einer Keto-Enol-Tautomerie denkbar gewesen wäre.

Das in Abbildung 4-3 dargestellte ROESY-Spektrum zeigt zudem für beide Verbindungen einen ROE-Kontakt zwischen dem Proton am Brückenkopf und  $2\text{-H}^{\text{proS}}$ , was einer Razemisierung am Brückenkopf widerspricht. Des Weiteren zeigt der Ausschnitt des ROESY-Spektrums für **91** einen starken ROE-Kontakt des Methylethers an C-8 zum Proton an Position 7, was die einheitliche S-Konfiguration des neu gebildeten Stereozentrums an C-8 bestätigt. Der Angriff des Methanols an das Hydrat, der zur Bildung des in Abbildung 4-2 gezeigten Halbacetals **91** geführt haben muss, ist aus sterischen Gründen somit ausschließlich von der Rückseite des Rings erfolgt, da die Vorderseite durch die Methylgruppen des Acetonids und des Methylesters abgeschirmt ist. Auch die drei Hydroxylgruppen lassen sich anhand ihrer ROE-Kontakte eindeutig den beiden Signalsätzen des Hydrats **90a** (schwarz markiert) und des Halbacetals **91** (grau markiert) zuordnen und sichern somit zusätzlich den Strukturvorschlag ab.

Es zeigte sich, dass die von Seger entwickelte Synthese für die Darstellung des Thio-A58365A (Schema 1-8) sich nicht ohne weiteres auf das analoge Oxo-System übertragen lässt, da die Oxidation des Dehydropyridinons **87** zum entsprechenden Pyridinonderivat nicht möglich ist. Da auch die Synthese des benötigten Pyridinons über eine Ketoverbindung und dem daraus resultierenden Enols nicht möglich war, wurden die Arbeiten zur Darstellung des Oxo-A58365A aus zeitlichen Gründen nicht weiter verfolgt.



## 5 Peptidmimetika auf der Basis von Oxazolidinlactamen

### 5.1 Synthese des Dipeptidbausteins Tra=Oap als Übergangszustandsanalogon

Durch die erfolgreiche Kondensation von  $\gamma$ -Glucuronolacton und L-Serinmethylester-Hydrochlorid konnte, wie in Kapitel 3.3 gezeigt, das bicyklische Oxazolidinlactam **31** erhalten werden. Ausgehend davon eröffnet sich ein Zugang zu dipeptidischen Übergangszustandsanaloga als Proteaseinhibitoren, wie ihn Abbildung 5-1 dargestellt.

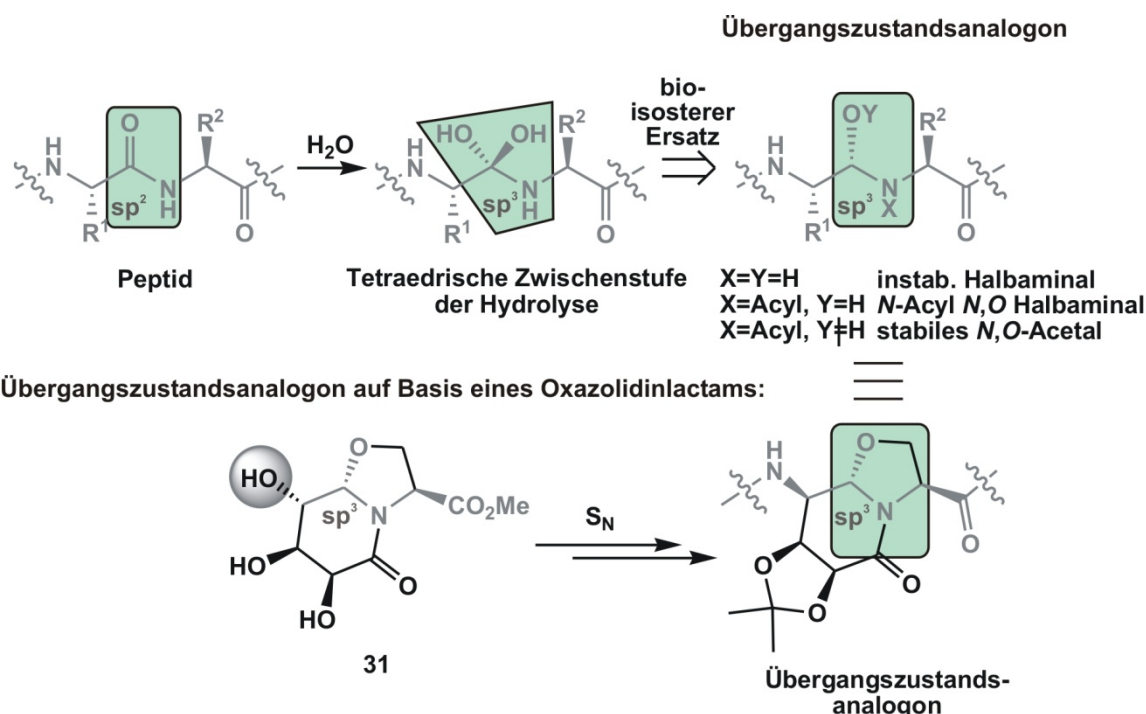


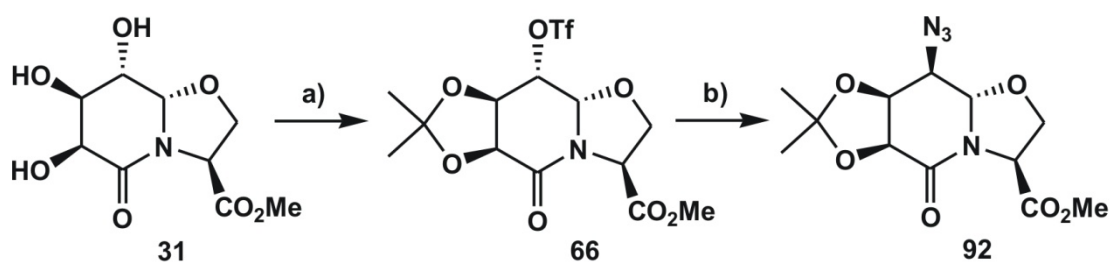
Abbildung 5-1: oben: Die tetraedrische Zwischenstufe der Hydrolyse einer Peptidbindung sollte sich durch die Verwendung eines, im Gegensatz zum zu Grunde liegenden Halbaminale, stabilen *N*-Acyl-*N,O*-Acetals nachahmen lassen. Das Peptidrückgrat bleibt dabei durch diesen bioisosteren Ersatz weitestgehend intakt. unten: Überführung des bicyklischen Oxazolidinlactams **31** in ein Übergangszustandsanalogon. Das zur Nachahmung des Übergangszustands der Hydrolyse benötigte  $sp^3$ -Zentrum anstelle des amidischen  $sp^2$ -hybridisierten Carbonyls bringt der Baustein an Position 8a bereits mit; um die richtige Abfolge des Peptidrückgrats (grau) zu erhalten, ist lediglich eine nukleophile Substitution mit Einführung eines Stickstoffs an Position 8 notwendig.

Das ausgehend vom Oxazolidinlactam **31** erhaltene Derivat sollte mit seinem  $sp^3$ -hybridisierten Brückenkopf an Position 8a in der Lage sein, den Übergangszustand der Peptidhydrolyse

nachzuahmen, deren tetraedrische Zwischenstufe bedingt durch die Hydratisierung anstelle des  $sp^2$ -hybridisierten Amidkohlenstoffs einen  $sp^3$ -hybridisierten Kohlenstoff besitzt. Abbildung 5-1 verdeutlicht die Analogie zwischen der tetraedrischen Zwischenstufe der Hydrolyse und seinem potenziellen Analogon, welches das dem Übergangszustand ähnliche, aber instabile Halbaminal auf ein stabiles *N*-Acyl-*N,O*-Acetal zurückführt. Der bioisostere Ersatz der Amidbindung durch ein stabiles *N,O*-Acetal sollte so die Spaltung des Peptidstrangs verhindern und die Protease inhibieren (vgl. Kapitel 1.3.1).

Kercher *et al.* gelang die Darstellung von strukturell ähnlichen Oxazolo[3,2-*a*]pyrazin-5-onen als Dipeptidbaustein durch eine Kondensationsreaktion von Aminoalkoholen und 3-Aza-1,5-Ketosäuren, anstelle der in dieser Arbeit verwendeten Zuckerkomponente.<sup>[178]</sup> Der C-Terminus musste in ihrem Fall jedoch erst ausgehend von Serinol durch eine Tempo-Oxidation zur freien Säure aufgebaut werden, da die direkte Kondensation mit Serin nicht gelang.

Um ausgehend von dem in dieser Arbeit dargestellten Oxazolidinlactam **31** ein intaktes Peptidrückgrat zu erhalten, ist formal lediglich eine nukleophile Substitution mit Einführung eines Stickstoffs an Position 8 notwendig. Die beiden *cis*-ständigen Hydroxylgruppen müssen dazu zunächst geschützt werden, um die verbleibende freie Hydroxylgruppe an Position 8 selektiv aktivieren zu können. Hier konnte auf Erfahrungen aus dem Bereich der Hydroxypyridinon-synthese (Kapitel 3.4.6) zurückgegriffen und das aus Verbindung **31** über die Einführung der Isopropylidenschutzgruppe und die Aktivierung mit  $Tf_2O$  in zwei Stufen zugängliche acetonidgeschützte Triflat **66** verwendet werden. Durch Reaktion mit Natriumazid in DMF bei 60 °C ließ sich an Position 8 nun selektiv das Azid unter Inversion (77% Ausbeute) einführen (Schema 5-1).



Schema 5-1: Einführung des *N*-Terminus an Position 8. a) i: 2,2-DMP, CSA, DMF, 60 °C, 18 h, 49%; ii:  $Tf_2O$ , DCM/Pyr 5:1, 0 °C → RT, 2 h, 83%; b)  $NaN_3$ , DMF, 60 °C, 1.5 h, 77%.

Frühere Versuche von Tremmel zur Synthese eines Übergangszustandsanalogons,<sup>[111]</sup> scheiterten an der hohen Eliminierungstendenz des acetonidgeschützten Triflats der thioanalogen Verbindung **37**, die zur Synthese des HOPO-Bausteins genutzt und in Kapitel 3.4.3 bereits diskutiert wurde. Im Fall dieser Verbindung konnte im Gegensatz zum Oxazolidinlactam lediglich das Eliminierungsprodukt **38** und nicht das gewünschte Azid erhalten werden.

Um diese Unterschiede in der Reaktivität zu verifizieren und abweichende Reaktionsbedingungen als Ursache für unterschiedliche Reaktivitäten ausschließen zu können, wurde ein Konkurrenzexperiment in  $\text{DMSO-d}_6$  bei 60 °C und in der Gegenwart von 1.5 eq  $\text{NaN}_3$  durchgeführt, in dem das Oxo-Triflat **66** und das Thio-Triflat **37** in equimolaren Mengen eingesetzt wurden. Einzig das Konkurrenzexperiment erlaubt es, zwei Verbindungen unter exakt gleichen Reaktionsbedingungen umzusetzen, da sich beide im selben Reaktionsgefäß befinden. Abbildung 5-2 zeigt die Ergebnisse dieses Konkurrenzexperiments.

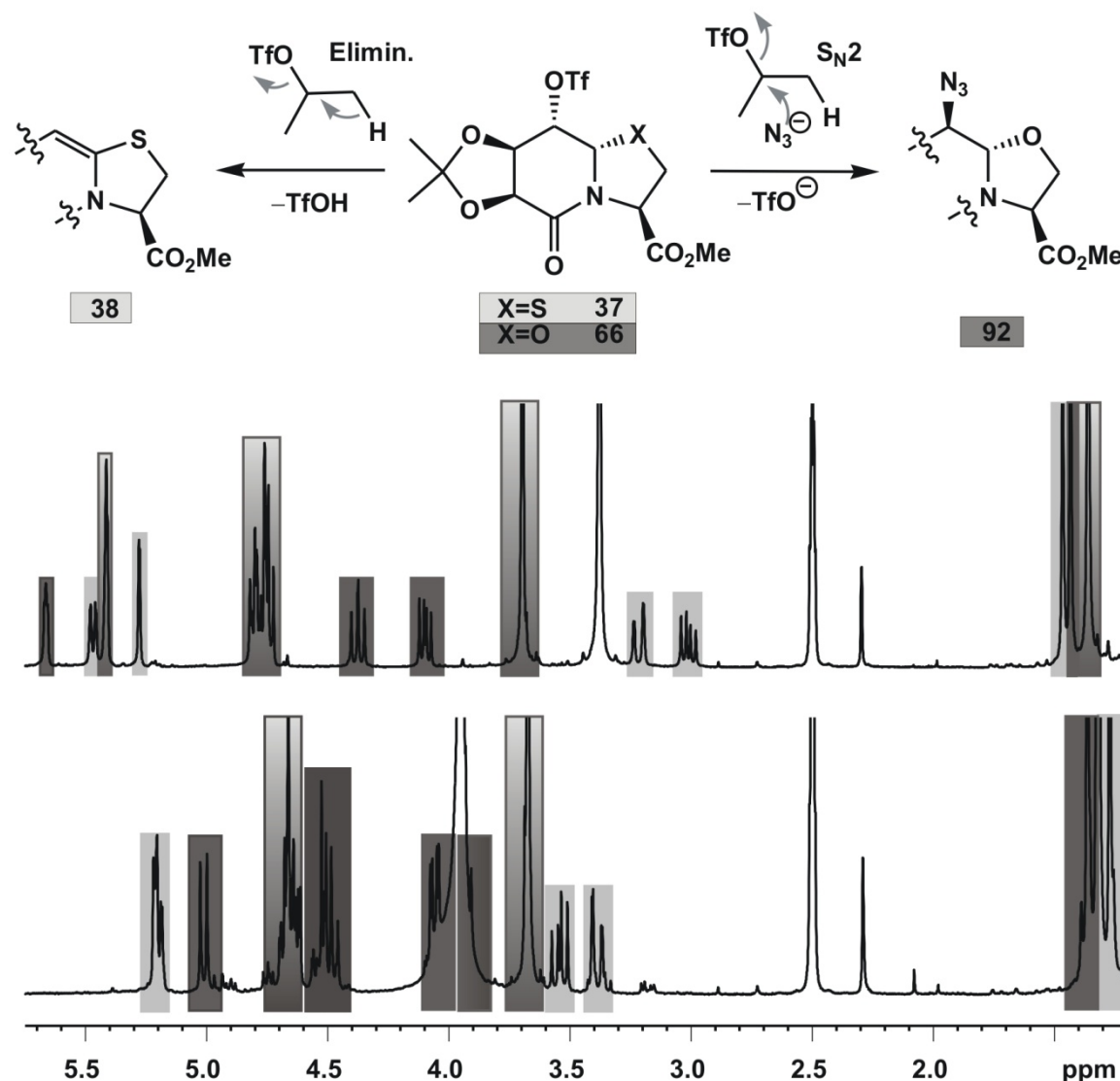


Abbildung 5-2: Umsetzung der beiden acetonidgeschützten Triflate **66** und **37** in Gegenwart von Natriumazid. Die Reaktion wurde im NMR-Röhrchen bei 60 °C als Konkurrenzexperiment durchgeführt. Oben:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Triflate **37** (hellgrau) und **66** (dunkelgrau) in  $\text{DMSO-d}_6$  (300 MHz, 300 K); unten:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der gleichen Probe nach Zugabe von  $\text{NaN}_3$  und 1.5 h bei 60 °C (300 MHz, 300 K). Das Triflat **37** eliminiert unter den gegebenen Bedingungen zur einfach ungesättigten Verbindung **38** (hellgrau), wohingegen das Triflat **66** in einer  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion zum Azid **92** (dunkelgrau) reagiert. Mit farbllichem Verlauf sind jeweils überlagerte Signale beider Verbindungen gekennzeichnet.

Im oberen Spektrum ist die Ausgangssituation dargestellt; hellgrau hinterlegt ist dabei die Thio-Verbindung **37**, dunkelgrau das entsprechende Oxo-Triflat **66**. Im unteren Spektrum, aufgenommen nach 1.5 h, ist deutlich zu erkennen, dass jede Verbindungen selektiv in ein definiertes Produkt übergeht. Das Thio-Triflat **37** eliminiert zum Monoeliminierungsprodukt **38** (hellgrau hinterlegt), während sich das Oxa-Triflat **66** unter den gleichen Bedingungen in das Azid **92** (dunkelgrau hinterlegt) überführen lässt.

Begründen lässt sich das unterschiedliche Reaktionsverhalten, ebenso wie die in Kapitel 3.4.6 gezeigten Reaktivitätsunterschiede bei der Eliminierung zum Hydroxypyridinongerüst, mit der herabgesetzten Acidität des Brückenkopfs in der Oxo-Verbindung **66** verglichen mit der thioanalogen Verbindung **37**. Dies führt zur Stabilisierung der triflierten Verbindung und ermöglicht somit die Einführung des Azids an Position 8 (**92**). Eine eingehende Betrachtung dieses Phänomens erfolgte bereits in Kapitel 3.4.6. Bei dieser Reaktion handelt es sich um ein eindrucksvolles Beispiel dafür, wie ein vermeintlich kleiner Unterschied eine entscheidende Wirkung auf das System ausübt. Dies ist bei polyzyklischen Verbindungen ein häufig beobachtetes Phänomen und wurde in Rahmen dieser Arbeit u.a. auch bei der versuchten Synthese des Oxo-A58365A beobachtet (vgl. Kapitel 4).

Die Stereochemie des erhaltenen Azids lässt sich eindeutig mit Hilfe der NMR-Spektroskopie bestimmen (Abbildung 5-3).

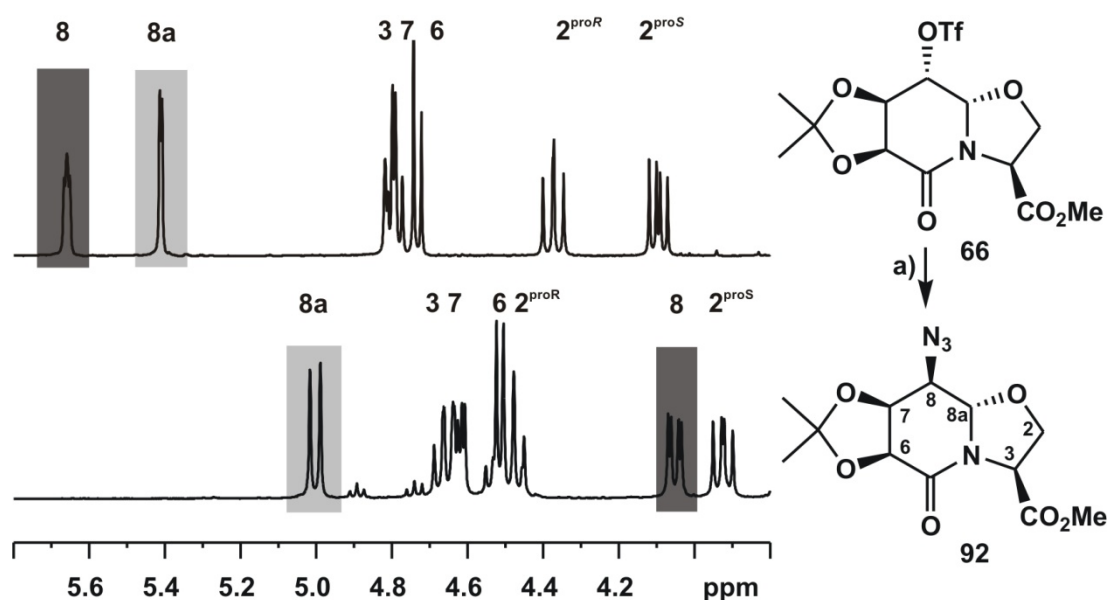
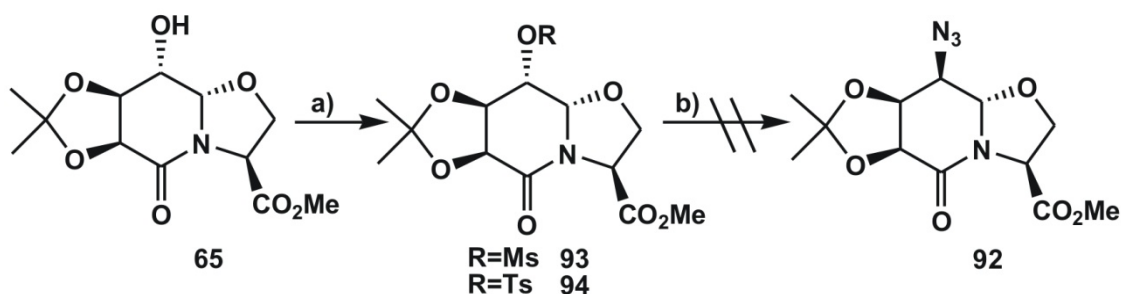


Abbildung 5-3: Reaktion zur Einführung des Azids an Position 8 im NMR-Röhrchen [a) NaN<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>, 60 °C, 1.5 h]. oben: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Triflats **66** (300 MHz, 300 K); unten: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nach Einführung des Azids (300 MHz, 300 K). An der Zunahme der <sup>3</sup>J<sub>8a-H,8-H</sub>-Kopplung von 1.8 Hz auf 8.2 Hz ist klar die Inversion des Stereozentrums an Position 8 zu erkennen. Da kein weiterer Signalsatz beobachtet werden konnte, kann man schlussfolgern, dass die Reaktion ausschließlich unter Inversion des Stereozentrums abläuft.

In der Regel erwartet man bei der Azideinführung eine  $S_N2$ -Reaktion mit Inversion des entsprechenden Stereozentrums. Jedoch sind in der Arbeitsgruppe Geyer bei Arbeiten mit ähnlichen bityklischen Systemen Fälle bekannt, bei denen eine Retention der Konfiguration beobachtet wurde.<sup>[179]</sup> Abbildung 5-3 zeigt einen Ausschnitt aus den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren, die zu Beginn der Reaktion und nach 1.5 h in  $\text{DMSO-d}_6$  aufgenommen wurden. Neben der deutlichen Hochfeld-Verschiebung des Protons an Position 8 ist vor allem eine deutlich veränderte Kopplungskonstante zum benachbarten Brückenkopf zu erkennen. Waren beide Protonen im Triflat **66** noch *cis*-ständig, was durch die kleine Kopplungskonstante von  $^3J_{8\text{-H},8\text{a-H}} = 1.8 \text{ Hz}$  bestätigt wird, zeigt die Zunahme der  $^3J_{8\text{-H},8\text{a-H}}$ -Kopplungskonstante auf 8.2 Hz die *trans*-Ständigkeit der beiden Protonen nach der Azideinführung, was einer Inversion an Position 8 entspricht.

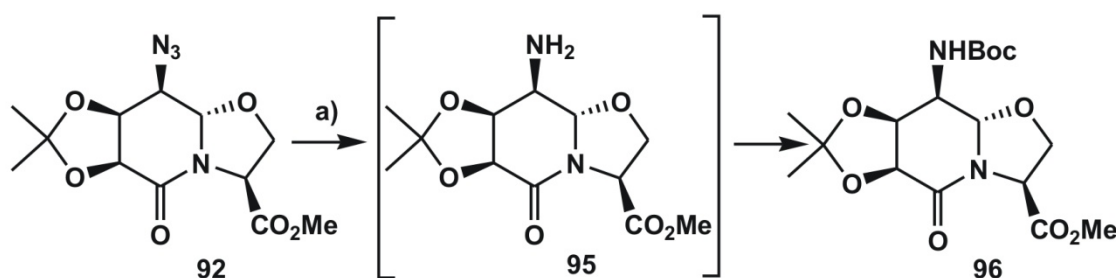
Nach der erfolgreichen Darstellung des Azids **92** ausgehend vom Triflat **66** sollte die Synthese des Azids hinsichtlich ihrer Effizienz optimiert werden. Neben dem bereits erfolgreich verwendeten Triflat, stehen mit Mesylat und Tosylat zwei chemisch verwandte, aber weitaus kostengünstigere Abgangsgruppen zur Verfügung. Dazu wurde der freie Alkohol **65** zunächst in Pyridin gelöst und unter Verwendung von DMAP und dem entsprechenden Sulfonsäurechlorid zur mesylierten (**93**, 95%) bzw. tosylierten Verbindung (**94**, 68%) umgesetzt. Diese beiden Verbindungen wurden nun, wie in Schema 5-2 gezeigt, analog dem Triflat **66** mit Natriumazid bei 60 °C in DMF umgesetzt. Das Azid konnte jedoch, auch bei weiterer Erhöhung der Temperatur nicht eingeführt werden, so dass lediglich die Edukte reisoliert werden konnten. Deshalb musste im Weiteren wieder auf den Syntheseweg über das Triflat **66** zurückgegriffen werden.



**Schema 5-2: Mögliche alternative Zugänge zum Azid 92 ausgehend von den aktivierten Verbindungen 93 und 94. a) TsCl bzw. MsCl, Pyr, DMAP, RT, 16 h, 95% (Verbindung 93), 86% (Verbindung 94); b)  $\text{NaN}_3$ , DMF, 60 °C, 1.5 h. Auch nach Erhöhung der Reaktionstemperatur konnten lediglich die Edukte isoliert werden.**

Erwähnt werden soll an dieser Stelle jedoch, dass die Synthese des Azids **92** ausgehend vom Acetonid **65** ohne chromatographische Aufreinigung des intermediären Triflats **66** ohne Ausbeuteverluste möglich war.

Nach der erfolgreichen Darstellung des Azids **92** folgte die Reduktion zum freien Amin **95** und die abschließende Einführung einer Boc-Schutzgruppe, um zum vollständig geschützten Dipeptidbaustein **96** zu gelangen. Die Reaktionssequenz ist in Schema 5-3 verdeutlicht. In der Praxis hat sich die Durchführung als Eintopfreaktion als effizienteste Variante herausgestellt. Das Azid **92** wurde dazu in Methanol gelöst und mit Pd/C sowie dem zur späteren Schützung benötigten Boc<sub>2</sub>O 18 h bei RT unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Man gelangte so mit einer Ausbeute von 80% zum gewünschten Dipeptidbaustein **96**, ohne dass das intermediär auftretende Amin **95** aufgereinigt werden musste.

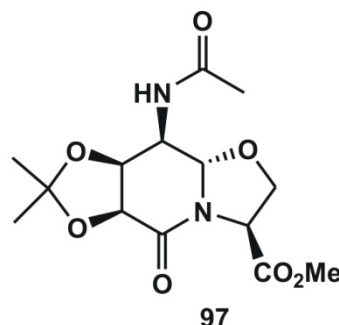


**Schema 5-3: Synthese des vollständig geschützten Dipeptidbausteins 96. a) 1 bar H<sub>2</sub>, Pd/C, Boc<sub>2</sub>O, MeOH, RT, 18 h, 80% über 2 Stufen.**

In einem ersten Versuch wurden der Reaktionslösung Spuren von Essigsäure zugesetzt, um die Hydrierung zu erleichtern. Dies führte jedoch mit einer Ausbeute von 60% zum *N*-acetylierten Produkt **97** (Abbildung 5-4) und nicht zum gewünschten Boc-Derivat **96**. Aus diesem Grund wurde im weiteren Verlauf auf einen Zusatz von Essigsäure verzichtet.

In Abbildung 5-5 ist das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des vollständig geschützten Dipeptidbausteins **96** (600 MHz, DMSO<sub>d6</sub>, 290 K) ebenso wie der relevante amidische Bereich des Spektrums für alle weiteren vermessenen Temperaturen (300-330 K, in 10 K-Schritten) gezeigt. Anhand der gezeigten Temperaturreihe lässt sich der Temperaturkoeffizient ( $\Delta\delta/\Delta T$ ) bestimmen und so eine Aussage über die in Lösung vorliegende Konformation treffen.

Bestimmt wird der Temperaturkoeffizient durch die Auftragung der Änderung der chemischen Verschiebung  $\Delta\delta$  gegen die Temperatur *T*. Die Steigung der resultierenden Geraden liefert den Temperaturkoeffizienten ( $\Delta\delta/\Delta T$ ). Der mit Hilfe der Temperaturreihe ermittelte Temperaturkoeffizient gibt Hinweise darauf, ob sich ein acides Proton (NH oder OH) in einer intramolekularen Wasserstoffbrücke befindet, d.h.  $\Delta\delta/\Delta T < -3$  ppb/K, oder dem Lösungsmittel



**Abbildung 5-4: Bei Zusatz von AcOH zur Hydrierung wurde anstelle des Boc-geschützten Derivats 96 die *N*-acetylierte Verbindung 97 erhalten.**

zugewendet ist, d.h.  $\Delta\delta/\Delta T = -5$  bis  $-10$  ppb/K. Die mit dem Lösungsmittel ausgebildeten intermolekularen Wasserstoffbrücken werden bei höherer Temperatur aus entropischen Gründen geschwächt, womit sich die chemische Umgebung und damit die chemische Verschiebung der zum Lösungsmittel ausgerichteten Protonen stark ändert. Im Gegensatz dazu bleibt die chemische Umgebung der noch immer in der intramolekularen Wasserstoffbrücke sitzenden Protonen und damit auch deren chemische Verschiebung mit der Erhöhung der Temperatur nahezu identisch.<sup>[180]</sup>

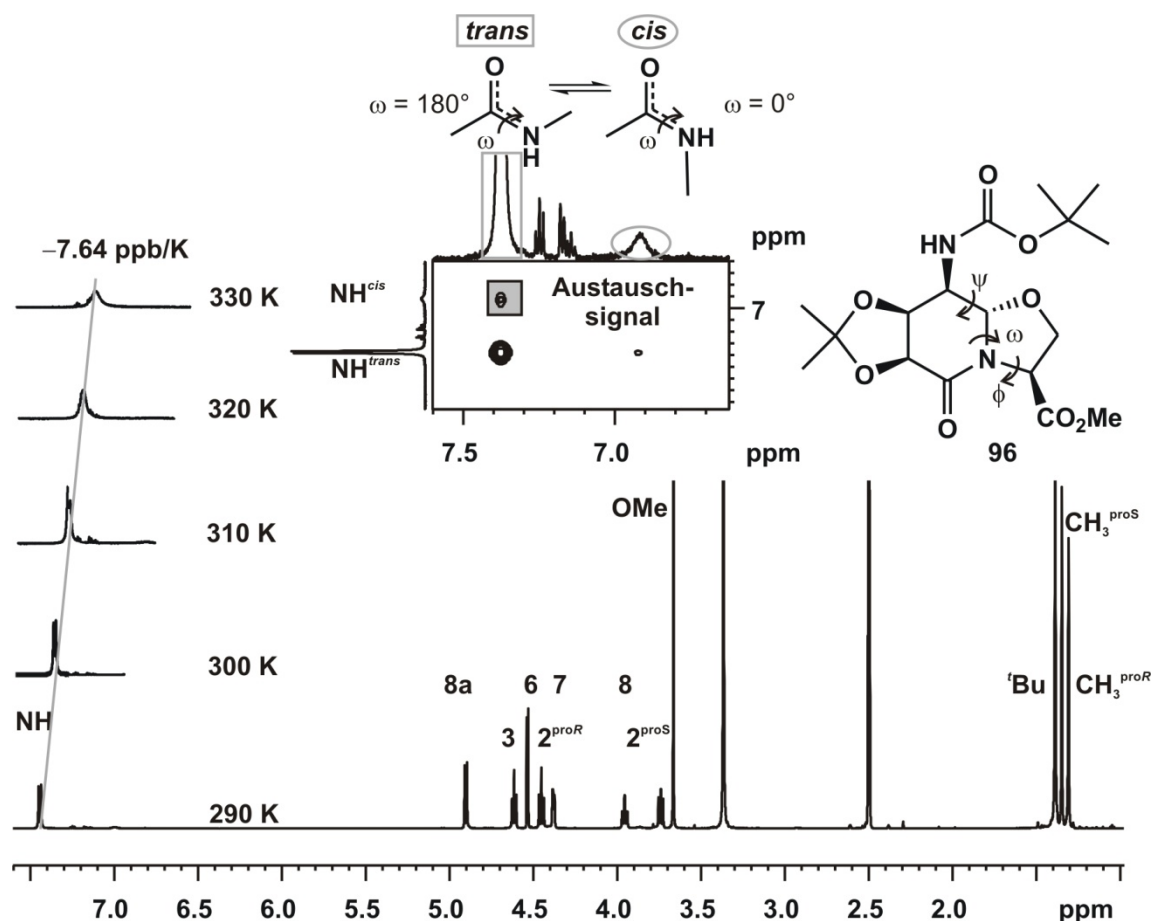


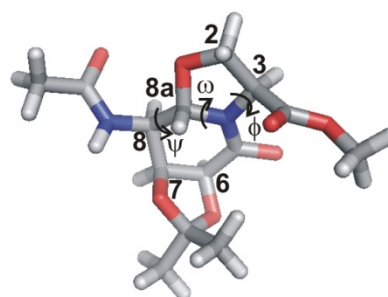
Abbildung 5-5:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Dipeptidbausteins **96** (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 290 K) und Temperaturabhängigkeit des NH-Signals (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 300-330 K in 10 K-Schritten), für das ein Temperaturkoeffizient von  $\Delta\delta/\Delta T = -7.64$  ppb/K bestimmt wurde. Des Weiteren ist ein Ausschnitt aus dem ROESY-Spektrum (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 300 K) zu sehen, der ein Austauschsignal des amidischen Protons zeigt. Bei den austauschenden Protonen handelt es sich um das *trans*- bzw. *cis*-Amid der Boc-Gruppe, wobei das *trans*/*cis*-Verhältnis 24:1 beträgt. In der Struktur wurden zudem die zur Beschreibung von Peptiden verwendeten Torsionswinkel  $\psi$ ,  $\omega$  und  $\phi$  für den Dipeptidbaustein definiert.

Der für das Boc-geschützte Derivat **96** bestimmte Wert von  $\Delta\delta/\Delta T = -7.64$  ppb/K lässt somit darauf schließen, dass sich das NH-Proton nicht in einer Wasserstoffbrücke befindet. Des Weiteren ist in Abbildung 5-5 ein Ausschnitt aus dem ROESY-Spektrum des Dipeptidbausteins **96**



gezeigt, in dem ein Austauschsignal des amidischen Protons zu sehen ist. Dabei handelt es sich, wie ebenfalls bereits der Abbildung zu entnehmen, um den Austausch zwischen *trans*- und *cis*-amidischen Protonen, die in einem Verhältnis von 24:1 vorliegen. Die Linienbreite des *cis*-Amids resultiert aus der kürzeren Lebensdauer des *cis*-Rotamers. Die auftretende *cis/trans*-Isomerie ist bedingt durch die sterisch anspruchsvolle Boc-Schutzgruppe. Durch den sterischen Anspruch nähern sich beide Formen in ihrer Energie verglichen mit normalen Peptidbindungen an, in denen das Gleichgewicht etwa bei 1000:1 liegt. Bei sekundären Amididen, wie im Falle des Prolins, verschiebt sich das *trans/cis*-Verhältnis mit 4:1 noch weiter zu Gunsten des *cis*-Amids, da der energetische Unterschied auf Grund des höheren sterischen Anspruchs noch geringer wird.<sup>[181]</sup>

Mit den aus der Temperaturreihe gewonnen Erkenntnissen sowie mit Hilfe der beobachteten ROEs und Kopplungskonstanten wurde mit Hilfe des Programms *HyperChem*<sup>[135]</sup> der in Abbildung 5-6 gezeigte Strukturvorschlag anhand von Moleküldynamiksimulationen erarbeitet. Daraus lassen sich die Torsionswinkel  $\psi(\text{NH-C8-C8a-N4}) = 173^\circ$ ,  $\omega(\text{C8-C8a-N4-C3}) = 158^\circ$  und  $\phi(\text{C8a-N4-C3-CO}) = 107^\circ$  ablesen.<sup>[182]</sup> Die ermittelten Werte deuten darauf hin, dass es sich bei dem Dipeptidbaustein **96** um einen eher gestreckten Baustein handelt, da für ein maximal gestrecktes Peptid  $\psi = \omega = \phi = 180^\circ$  zu erwarten ist und im  $\beta$ -Faltblatt, bei dem es sich ebenfalls um ein lineares System handelt, der  $\phi$ -Winkel mit  $120^\circ$  dem in **96** gefundenen Winkel recht nahe kommt. Im Folgenden sollten die Fähigkeiten



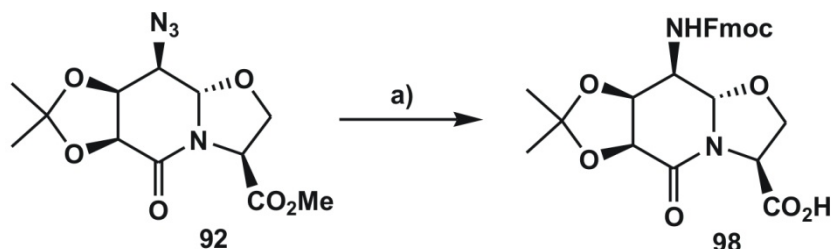
**Abbildung 5-6: Mit *HyperChem* ermittelte räumliche Struktur des Dipeptids 96. Aus Gründen der Übersicht wurde der *O*-*tert*-Buthylrest der Boc-Gruppe durch einen Methylrest ersetzt.**

dieses Bausteins bezüglich seiner konformationsinduzierenden Wirkung untersucht werden. Diese Bemühungen sind in Kapitel 5.2 beschrieben. Des Weiteren soll die Verbindung in einen längeren Peptidstrang eingebaut werden, um so das Potenzial des Bausteins als Übergangszustandsanalogon testen zu können. Die Synthese eines Testsystems wird in Kapitel 5.3 beschrieben

Für mögliche Peptidsynthesen an der festen Phase nach der von Atheron und Sheppard entwickelten Fmoc/<sup>t</sup>Bu-Strategie ist es nötig, einen *N*-terminal Fmoc-geschützten Baustein darzustellen, dessen *C*-Terminus bereits entschützt ist. Die basenlabile Fmoc-Gruppe ist mit einer Vielzahl verschiedener Kupplungsmethoden kompatibel und lässt sich nach erfolgter Kupplung in Gegenwart der für die Seitenketten verwendeten Schutzgruppen abspalten, um so



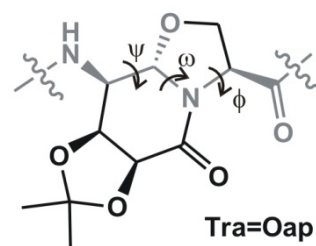
den *N*-Terminus für eine weitere Kupplung freizusetzen.<sup>[183]</sup> Ausgehend vom Azid **92** wurde zur Darstellung des Fmoc-Bausteins zunächst das Azid zum Amin reduziert, anschließend der Methylester mit 1 N LiOH gespalten und abschließend das Amin unter Verwendung von Fmoc-OSu in das Fmoc-geschützte Derivat **98** überführt. Die Synthese des für den Einsatz an der Festphase geeigneten Dipeptidbausteins **98** gelang ausgehend vom Azid **92** ohne zwischenzeitliche Aufreinigung mit einer Ausbeute von 63% und ist in Schema 5-4 gezeigt.



**Schema 5-4: Synthese des für die Festphasensynthese geeigneten Dipeptidbausteins 98.** a) i: 1 bar H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, RT 1.5 h; ii: 1 N LiOH, Dioxan, RT, 1 h; iii: FmocOSu, DIPEA, Dioxan, RT, 16 h, 63%.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass das Azid **92** bereits in drei Stufen ausgehend vom bityklichen Oxazolidinlactam **31** zugänglich ist. Schlüsselschritt ist dabei die Einführung des Azids über eine S<sub>N</sub>2-Reaktion des Triflats **66**, welches durch seine erhöhte Stabilität verglichen mit der thioanalogen Verbindung die Synthese des Dipeptidbausteins erlaubt. Das Azid **92** lässt sich leicht unter Standardbedingungen in das freie Amin und im Anschluss in den vollständig geschützten Dipeptidbaustein **96** überführen.

Des Weiteren lässt sich das Azid problemlos in einen für die Festphasensynthese geeigneten Fmoc-Baustein **98** überführen. Das Azid **92** selbst ist ebenfalls für den Einsatz in der Peptidchemie geeignet, da *N*- und *C*-Terminus mit Azid- bzw. Methylesterfunktion orthogonal geschützt sind. Die beiden folgenden Kapitel zeigen die Verwendung dieses Bausteins als Kupplungspartner in der Peptidsynthese. Um den für Aminosäuren gebräuchlichen Dreibuchstabencode verwenden zu können und die Beschreibung der dargestellten Peptide zu vereinfachen, wird der Dipeptidbaustein im Folgenden, wie in Abbildung 5-7 zu sehen, als Tra=Oap (*Transition state analog*,



**Abbildung 5-7: Definition des Dipeptidbausteins als Tra=Oap im Dreibuchstabencode. Das intakte Peptidrückgrat ist grau hervorgehoben.**

*Oxaprolin*) definiert. Das = soll dabei die konformationelle Einschränkung des Bausteins bedingt durch die zweifache Zyklisierung des Rückgrats verdeutlichen, die zum einen die interne Amidbindung mit einem ω-Winkel von 158° in einer *trans*-Amidbindung und zum anderen auch die beiden benachbarten Torsionen ψ und φ fixiert.

## 5.2 Untersuchung der konformationsinduzierenden Wirkung des Dipeptidbausteins Tra=Oap

Der Einbau von Peptidmimetika in zyklische Hexapeptide ist eine gute Methode, um Aussagen über deren konformationsinduzierende Wirkung treffen zu können. Beispiele dafür sind u.a. die Untersuchungen von Kessler *et al.* an zyklischen Analoga von Somatostatin,<sup>[184, 185]</sup> Thymopoietin<sup>[186]</sup> und Antamanid.<sup>[187]</sup> Zyklische Hexapeptide nehmen im Allgemeinen eine Konformation aus einem mini- $\beta$ -Faltblatt abgeschlossen von zwei  $\beta$ -turns ein (Abbildung 5-8).<sup>[184]</sup>

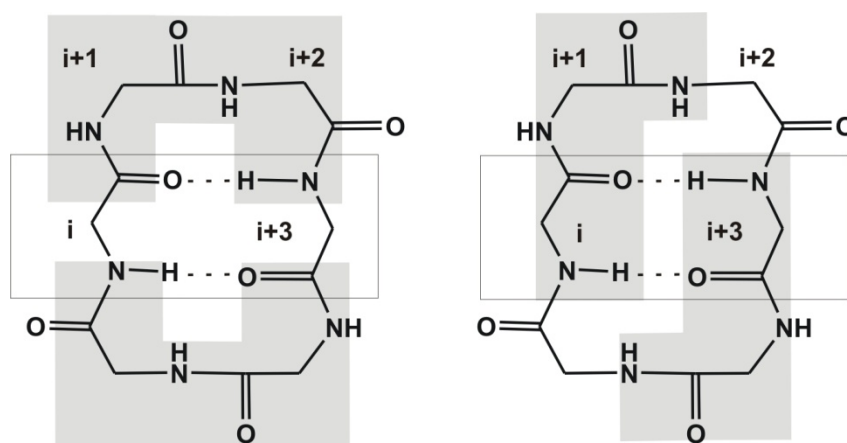
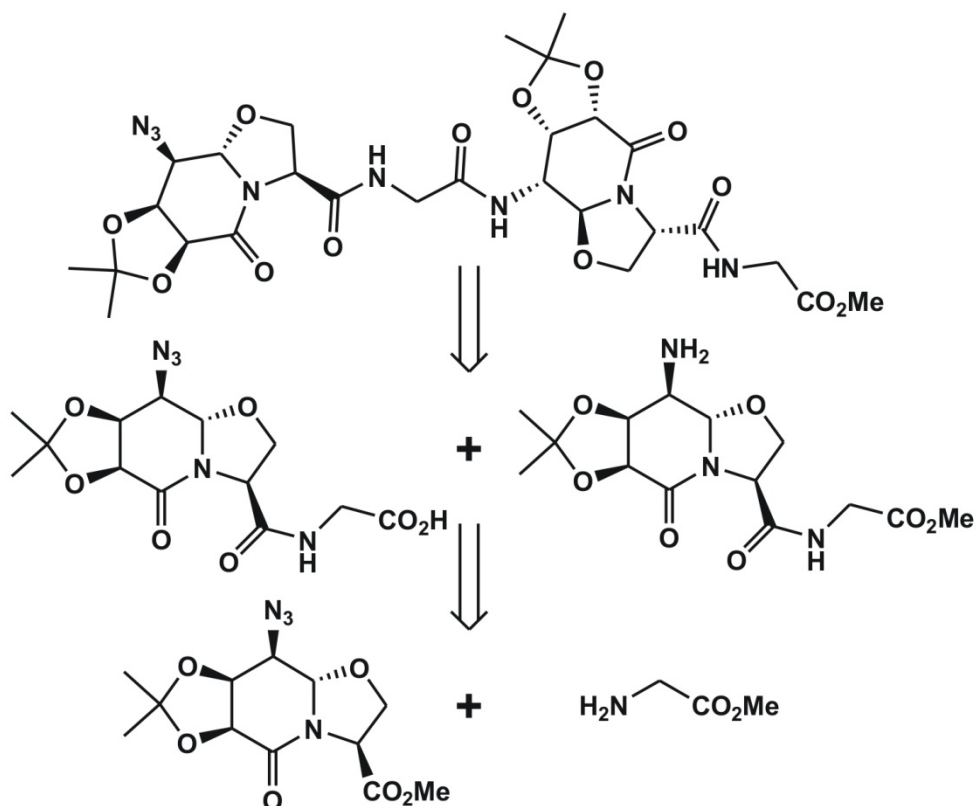


Abbildung 5-8: Gezeigt sind die beiden möglichen Positionen eines Dipeptidmimetikums (grau dargestellt) in einem zyklischen Hexapeptid, bestehend aus zwei  $\beta$ -turns und einem mini- $\beta$ -Faltblatt, welches durch die Umrandung gekennzeichnet ist. Links sitzt der Dipeptidbaustein direkt im turn und induziert mit seiner U-Form die Schleife, wohingegen er rechts in Form eines L in der langen Seite des turns sitzt.

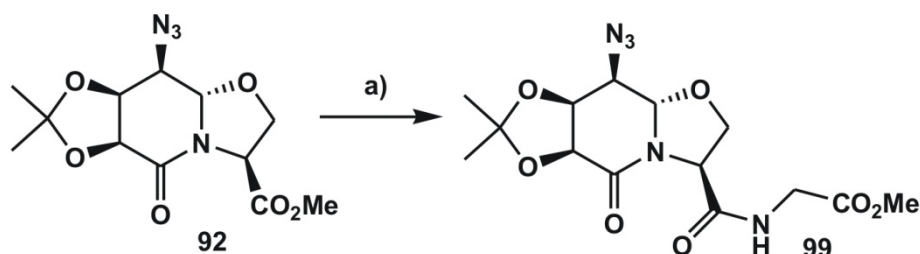
Um die Analyse solcher Zyklopeptide möglichst einfach zu gestalten, ist es üblich Substrate mit  $C_2$ -Symmetrie zu verwenden, da sich dadurch der Signalsatz im NMR-Spektrum halbiert. Die  $C_2$ -Symmetrie wird durch das Aneinanderreihen zweier gleicher Tripeptidsequenzen erreicht. Das so erhaltene Hexapeptid wird nach der Entschützung dann in einer *head-to-tail*-Zyklisierung geschlossen. Zum Aufbau des benötigten Tripeptids wird neben dem dipeptidischen Baustein häufig Glycin als weitere Aminosäure verwendet, da es auf Grund des Fehlens der Seitenkette größtmögliche konformationelle Flexibilität besitzt. Somit lässt sich je nach Position des Dipeptidbausteins in einem zyklischen Hexapeptid, auf die Fähigkeit des Mimetikums Struktur zu induzieren, schließen.<sup>[188, 189]</sup> Sitz das Dipeptidmimetikum im turn (Abbildung 5-8; links) wird davon ausgegangen, dass es aktiv eine Struktur induzieren kann, wohingegen es in der Seite (Abbildung 5-8; rechts) als passiv angesehen wird. Ein weiterer Vorteil bei der Verwendung von Glycin ist die Tatsache, dass es im Hexapeptid die C-terminale Aminosäure bilden kann. Der

C-Terminus ist bedingt durch die langen Reaktionszeiten bei der Zyklisierung relativ anfällig für Epimerisierung, was durch die Verwendung von Glycin als C-terminale Aminosäure verhindert wird.<sup>[190]</sup> Eine retrosynthetische Betrachtung des linearen Vorläufers ist in Schema 5-5 gegeben.



Schema 5-5: Retrosynthetischer Ansatz zur Darstellung des benötigten linearen Hexapeptids, als Ausgangsverbindung für ein C<sub>2</sub>-symmetrisches Zyklohexapeptid.

Zunächst erfolgte die Darstellung eines Tripeptids **99** mit der Sequenz N<sub>3</sub>-Tra=Oap-Gly-OMe. Dazu wurde der Methylester des Dipeptidbausteins **92** alkalisch gespalten und die erhaltene freie Säure im Anschluss ohne weitere Aufreinigung mit Glycinmethylester-Hydrochlorid unter Verwendung von PyBOP als Kupplungsreagenz umgesetzt (Schema 5-6). Das gewünschte Tripeptid **99** konnte so mit einer exzellenten Ausbeute von 95% erhalten werden.



Schema 5-6: Synthese des Tripeptidbausteins **99**. a) i: 1 N LiOH, Dioxan, RT, 1.5 h; ii: H-GlyOMe•HCl, PyBOP, DMF, RT, 16 h, 95%.



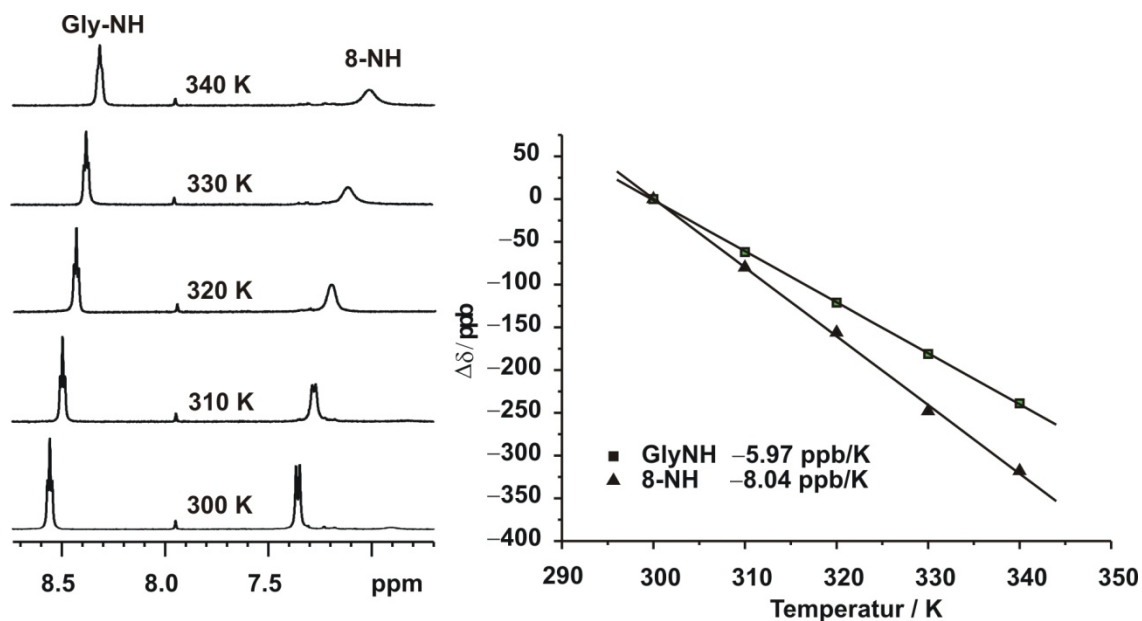
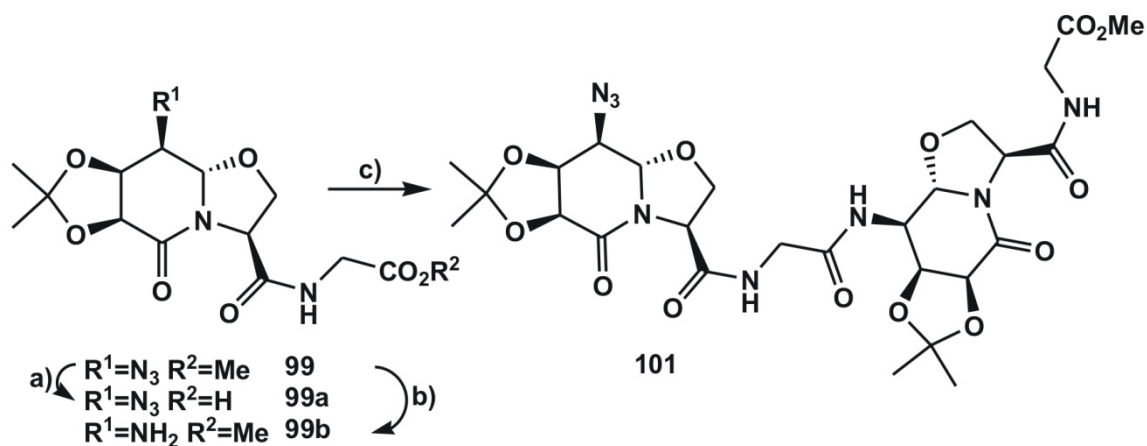


Abbildung 5-9: Bestimmung der Temperaturkoeffizienten des Tripeptids Boc-Tra=Oap-Gly-OMe (100). Der linke Teil zeigt den amidischen Bereich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) bei unterschiedlichen Temperaturen (300-340 K in 10 K-Schritten). Rechts ist die Änderung der chemischen Verschiebung in Abhängigkeit von der Temperatur zur Ermittlung der Temperaturkoeffizienten aufgetragen.

Da das Tripeptid auf Basis des Azids (99) in weniger Stufen und in besseren Ausbeuten zugänglich ist, wurde dieses für die weitere Synthese des linearen Hexapeptids eingesetzt. Dieses wurde nun, wie in der retrosynthetischen Betrachtung in Schema 5-5 angedeutet, in einer Fragmentkupplung zweier identischer Tripeptide aufgebaut. Dazu wurde wie im Schema 5-8 gezeigt, der Methylester des Tripeptids  $\text{N}_3$ -Tra=Oap-Gly-OMe (99) zunächst mit 1 N LiOH verseift, um den C-Terminus freizusetzen und so das erste Fragment für die Kupplung vorzubereiten.



Schema 5-8: Darstellung des linearen Hexapeptids 101 auf Basis des Tripeptids 99. a) 1 N LiOH, Dioxan, 1.5 h, RT; b)  $\text{H}_2$ , Pd/C, MeOH, 1.5 h, RT, c) 99a+99b, HOBt, HBTU, DMF, 16 h, RT, 46%.

Eine equimolare Menge des Tripeptids N<sub>3</sub>-Tra=Oap-Gly-OMe wurde parallel *N*-terminal durch Reduktion des Azids zum freien Amin entschützt. Beide Fragmente, freie Säure und freies Amin, wurden im Anschluss mit HOBt/HBTU zum gewünschten linearen Hexapeptid **101** umgesetzt, welches den Vorläufer für ein C<sub>2</sub>-symmetrisches zyklisches Hexapeptid darstellt und mit 46% Ausbeute ausgehend vom vollständig geschützten Tripeptid **99** erhalten wurde. Abbildung 5-10 zeigt das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Hexapeptids sowie die Temperaturreihe und die daraus ermittelten Temperaturkoeffizienten.

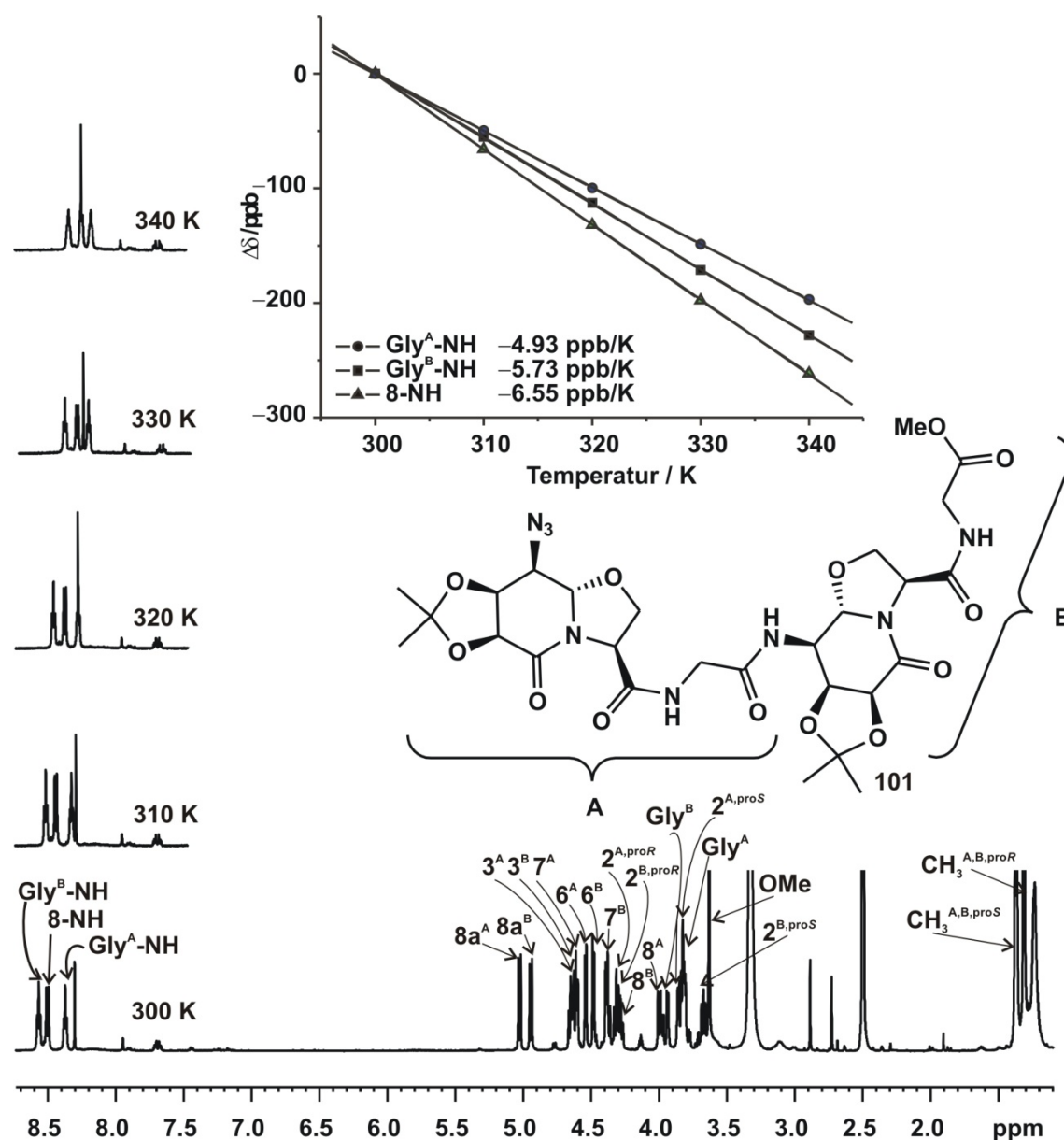
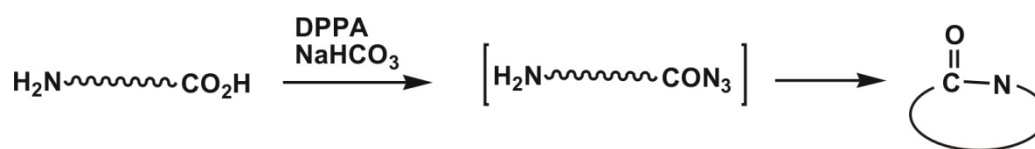


Abbildung 5-10: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des vollständig geschützten Hexapeptids **101** und Temperaturreihe der NH-Signale (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>). Das Diagramm gibt die Veränderung der chemischen Verschiebung in Abhängigkeit von der Temperatur sowie die daraus ermittelten Temperaturkoeffizienten der jeweiligen NH-Protonen wieder.

Die Temperaturkoeffizienten um bzw. oberhalb von  $-5$  ppb/K deuten darauf hin, dass das offenkettige Hexapeptid  $N_3$ -Tra=Oap-Gly-Tra=Oap-Gly-OMe (**101**) in Lösung keine vorgefaltete Konformation einnimmt, da alle NH-Protonen zum Lösungsmittel hin ausgerichtet und nicht in eine intramolekulare Wasserstoffbrücke eingebunden sind. Des Weiteren liegen die beiden Amidbindungen vollständig *trans*-konfiguriert vor, da weder ein Austauschsignal noch  $\alpha,\alpha$ -ROE-Kontakte ermittelt werden konnten.

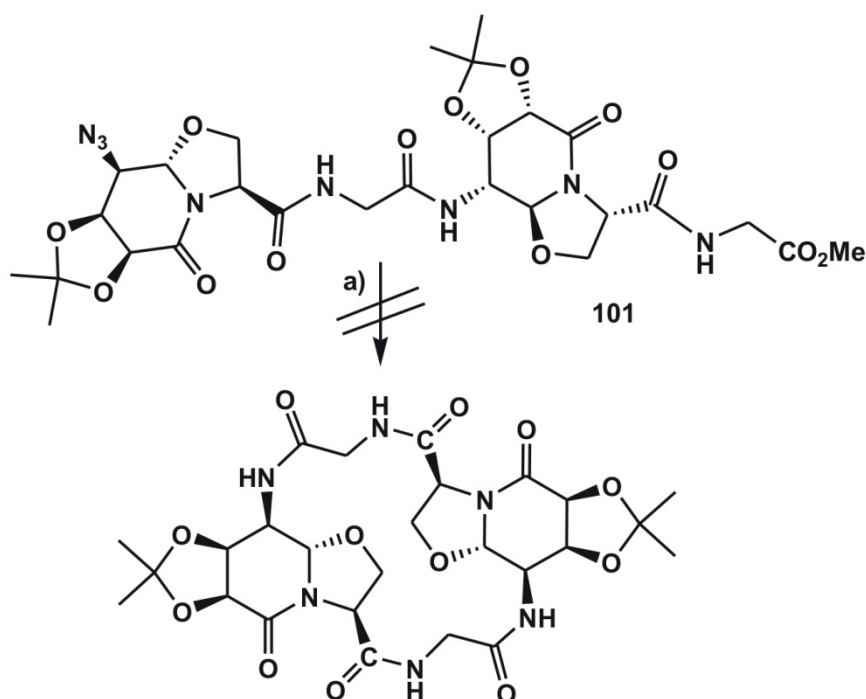
Die Zyklisierung des offenkettigen Hexapeptides **101** sollte nach der Azidmethode erfolgen, welche in Abbildung 5-11 schematisch dargestellt ist. Bei dieser Methode wird der C-Terminus des linearen Peptids durch Einsatz von Diphenylphosphorylazid (DPPA)<sup>[191, 192]</sup> und festem Natriumhydrogencarbonat *in situ* in ein reaktives Carbonsäureazid überführt, welches dann zum Amid cyclisiert.<sup>[193, 194]</sup> Um die intramolekulare Reaktion der Zyklisierung gegenüber intermolekularen Reaktionen (Di- und Oligomerisierung) zu begünstigen, ist eine hohe Verdünnung erforderlich (Peptidkonzentration von  $5 \times 10^{-3}$  mol/L in DMF), da die intramolekulare Ringschlussreaktion wesentlich langsamer verläuft.<sup>[183]</sup>



**Abbildung 5-11:** Schematische Darstellung der Peptidzyklisierung nach der Azidmethode. Die Säure wird dabei *in situ* in ein reaktives Carbonsäureazid überführt, welches dann mit dem *N*-terminalen Amin eine Amidbindung ausbildet. Wichtig ist, die Reaktion bei hoher Verdünnung durchzuführen, um so die Bildung von Oligomeren zu vermeiden.

Vor der Zyklisierung musste das Hexapeptid **101** an beiden Termini entschützt werden, um den für die Reaktion notwendigen Peptidbaustein H-Tra=Oap-Gly-Tra=Oap-Gly-OH zu erhalten. Dazu wurde das Hexapeptid **101** zunächst in Methanol gelöst und der *N*-terminale Azid mit Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre zum Amin reduziert. Im Anschluss wurde der C-terminale Methylester in Dioxan mit 1 N wässriger LiOH-Lösung abgespalten. Das erhaltene, an beiden Termini entschützte Hexapeptid H-Tra=Oap-Gly-Tra=Oap-Gly-OH wurde nach erfolgter Neutralisation mit 1 N HCl ohne weitere Aufreinigung zur Zyklisierung verwendet (Schema 5-9). Diese wurde bei  $4^\circ\text{C}$  in DMF bei einer Verdünnung von  $c = 1 \times 10^{-3}$  mol/L mit  $\text{NaHCO}_3$  als fester Base und unter Verwendung von DPPA durchgeführt. Nach vier Tagen unter diesen Reaktionsbedingungen konnte jedoch kein Produkt isoliert werden. Auch eine Änderung der Entschützungsreihenfolge, bei der im Gegensatz zum ersten Versuch zunächst der C-Terminus und abschließend der *N*-Terminus entschützt wurde, brachten nicht den gewünschten Erfolg.

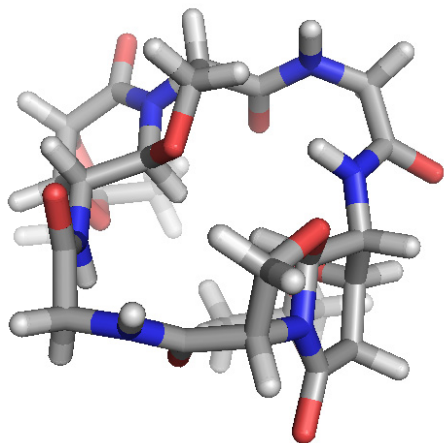




**Schema 5-9: Zyklisierungsversuch des Hexapeptids N<sub>3</sub>-Tra=Oap-Gly-Tra=Oap-Gly-OMe (101) nach der Azidmethode. a) i: 1 bar H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, RT, 1.5 h; ii: 1 N LiOH, Dioxan, RT, 1.5 h; iii: DPPA, NaHCO<sub>3</sub>, DMF, c = 1•10<sup>-3</sup> mol/L, 4 d, 4 °C.**

Da die einzelnen Entschützungsstufen ohne Aufreinigung erfolgten, ist es nicht ganz einfach, die Ursache für die fehlgeschlagenen Zyklisierungsversuche zu finden. Die Zwischenprodukte der einzelnen Entschützungsstufen wurden jedoch mittels HPLC analysiert und es wurden keine Neben- oder Zersetzungsprodukte gefunden. Die Reduktion des Azids zum Amin wurde zudem mithilfe der IR-Spektroskopie überprüft. Diese zeigte, dass die Umkehr der Entschützungsreihenfolge (1. C-Terminus, 2. N-Terminus) die Reduktionsgeschwindigkeit herabsetzte. Mit den zuvor verwendeten Bedingungen (Pd/C, MeOH, 1 bar H<sub>2</sub>, 1.5 h) ließ sich nach Ablauf der Reaktionszeit noch eine für Azide charakteristische Bande bei 2115 cm<sup>-1</sup> im IR-Spektrum erkennen, so dass die Hydrierung bei höherem Druck (7-12 bar) fortgesetzt wurde, bis keine Azid-Bande im IR mehr zu erkennen war. Ein Massenspektrum bestätigte die vollständige Entschützung beider Termini. Es ist also davon auszugehen, dass die Zyklisierung mit dem gewünschten, vollständig entschützten Hexapeptid H-Tra=Oap-Gly-Tra=Oap-Gly-OH begonnen wurde und der Fehler nicht auf einer der Entschützungsstufen zu suchen ist. Auch die Zyklisierungsreaktion wurde mittels HPLC verfolgt. Dabei konnte nach Zugabe des DPPA ein neues Signal mit längerer Retentionszeit als das des vollständig entschützten Peptids beobachtet werden, welches vermutlich dem *in situ* erzeugten Carbonsäureazid entspricht. Im weiteren Verlauf konnte jedoch kein eindeutiges Signal für das Zyklopeptid identifiziert werden, und nach säulenchromatographischer Reinigung ließ sich kein Produkt isolieren.





**Abbildung 5-12:** Mit dem Programm *HyperChem* simulierte Struktur des Zyklohexapeptids *zyκλο*(Tra=Oap-Gly)<sub>2</sub>.

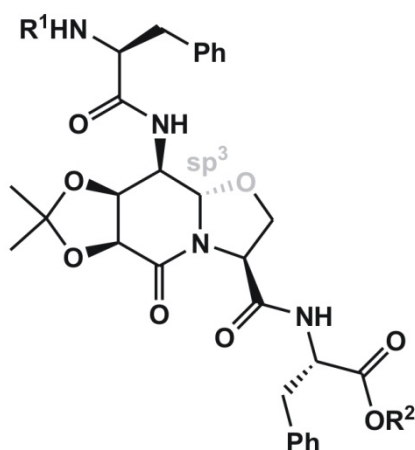
Abbildung 5-12 zeigt die mit dem Programm *HyperChem* <sup>[135]</sup> simulierte Struktur des gewünschten Zyklohexapeptids *zyκλο*(Tra=Oap-Gly)<sub>2</sub>. Ein möglicher Grund für das Fehlschlagen der Zyklisierung ist, dass der Dipeptidbaustein Tra=Oap, der wie in Abbildung 5-6 gezeigt, zu einer gestreckten Form tendiert sich dadurch sehr schwer in eine L-förmige, oder gar U-förmige Gestalt bringen lässt, wie sie für die Zyklisierung notwendig wäre. Zudem ist bei der gezeigten simulierten Struktur des Zyklopeptids auffällig, dass sich der Makrozyklus zwar ohne sterische Hindernisse schließen lassen sollte, jedoch nicht in der Lage ist, das für Zyklohexapeptide

charakteristische mini- $\beta$ -Faltblatt aufzubauen. Dies liegt darin begründet, dass die NH- und CO-Gruppen nicht aufeinander ausgerichtet sind und so keine stabilisierenden Wasserstoffbrücken bilden können. Ein weiterer Hinweis für die eher lineare Struktur des als Zyklisierungsvorläufer verwendeten offenen Hexapeptids ist die Tatsache, dass weder im Tripeptid- (**100**) noch im Hexapeptidvorläufer (**101**) interne Wasserstoffbrücken oder *cis*-Amidbindungen gefunden werden konnten, was eine für die Zyklisierung günstige Vororientierung der beiden Termini in Lösung unwahrscheinlich macht.

Zusammenfassend ist die Synthese des zur Zyklisierung benötigten Hexapeptides **101** durch die Fragmentkondensation zweier identischer Tripeptidsequenzen (**99**) gelungen. Die Zyklisierung des Hexapeptids konnte jedoch nicht erreicht werden. Möglicher Grund dafür ist die gestreckte Struktur der Dipeptideinheit Tra=Oap, die vermutlich dafür sorgt, dass sich in Lösung keine für die Zyklisierung günstige Vororientierung einstellt.

### 5.3 Synthese eines potenziellen HIV-Protease-Inhibitors

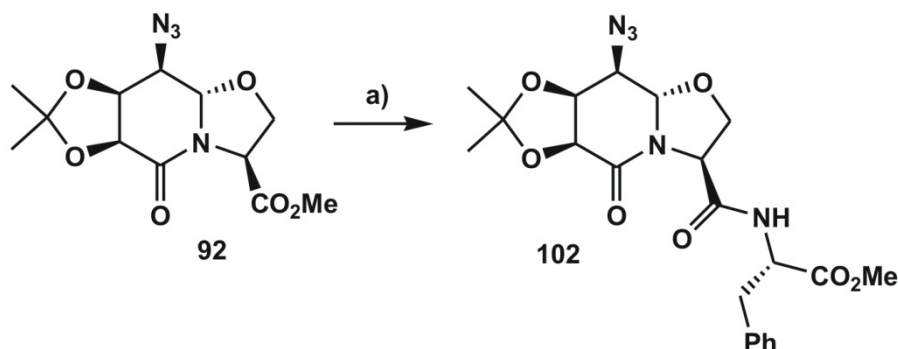
Der in Kapitel 5.1 dargestellte Dipeptidbaustein Tra=Oap, der mit seinem sp<sup>3</sup>-konfigurierten Brückenkopf in der Lage sein sollte, einen Übergangszustand zu imitieren, soll im Folgenden in einen Peptidstrang eingebaut werden, um diesen dann auf seine inhibitorische Wirkung gegenüber Proteasen wie z.B. der HIV-Protease zu testen. Als Zielverbindung wurde die Sequenz



**Abbildung 5-13: Allgemeine Struktur eines zur Untersuchung der inhibitorischen Wirkung auf Proteasen synthetisierten Peptids ( $R^{1,2}=H$  oder Schutzgruppe). Grau markiert ist der  $sp^3$ -konfigurierte Brückenkopf, mit dessen Hilfe das Enzym inhibiert werden soll.**

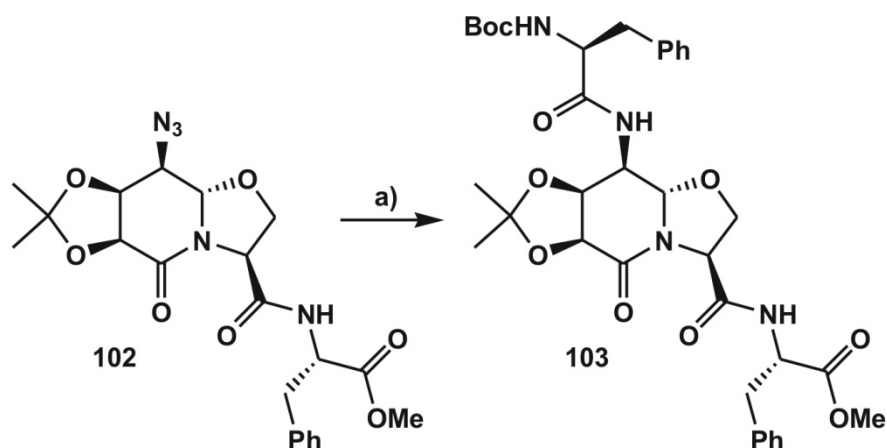
Phe-Tra=Oap-Phe gewählt, wie sie zunächst in allgemeiner Form in Abbildung 5-13 wiedergegeben ist. Phenylalanin wurde für die beiden den Baustein flankierenden Aminosäuren gewählt, da es sich bei der Sequenz -Phe-Pro- um eine wichtige Erkennungsstelle für HIV-Proteasen handelt. Mit dem vorliegenden System kommt man dieser Erkennungssequenz recht nah, da in diesem Fall auf Phenylalanin der Baustein Tra=Oap folgt, der sich zum einen wie Prolin durch erhöhte Rigidität auszeichnet und der zum anderen das zur Inhibierung nötige  $sp^3$ -Zentrum anstelle des amidischen Carbonyls enthält.

Die Synthese ausgehend vom Azid **92** wurde mit dem Anbringen des ersten Phenylalanins am C-Terminus begonnen. Dazu wurde zunächst der Methylester mit 1 N LiOH gespalten und die freie Säure ohne weitere Aufreinigung unter Verwendung von PyBOP mit L-Phenylalaninmethylester umgesetzt. Schema 5-10 zeigt die Synthese des mit einer Ausbeute von 54% erhaltenen Tripeptids  $N_3$ -Tra=Oap-Phe-OMe (**102**).



**Schema 5-10: Synthese des Tripeptids  $N_3$ -Tra=Oap-Phe-OMe ausgehend vom vollständig geschützten Dipeptidvorläufer **92**. a) i: 1 N LiOH, Dioxan, RT, 1.5 h; ii: PyBOP, H-Phe-OMe, 16 h, RT, 54%.**

Im nächsten Schritt wurde nun das erhaltene Tripeptid, wie in Schema 5-11 gezeigt, *N*-terminal durch Reduktion der Azidfunktion zum freien Amin entschützt und PyBOP-vermittelt mit Boc-Phenylalanin zum vollständig geschützten Tetrapeptid der Sequenz Boc-Phe-Tra=Oap-Phe-OMe (**103**) gekuppelt.



**Schema 5-11:** Synthese des vollständig geschützten Tetrapeptids der Sequenz Boc-Phe-Tra=Oap-Phe-OMe (103). a) i: 1 bar H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, RT, 1.5 h; ii: Boc-Phe-OH, PyBOP, DMF, RT, 16 h, 70%.

Um Aussagen über die in Lösung vorliegende Konformation treffen zu können, wurde das erhaltene Tetrapeptid in einem NMR-Experiment mittels einer Temperaturreihe auf evtl. vorhandene Wasserstoffbrücken untersucht. Abbildung 5-14 zeigt das bei 300 K in DMSO<sub>d6</sub> gemessene <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum sowie den amidischen Bereich des Spektrums für alle weiteren vermessenen Temperaturen (310-340 K in 10 K-Schritten). Das abgebildete Diagramm gibt die Änderung der chemischen Verschiebung in Abhängigkeit von der Temperatur wieder. Die aus den Geradengleichungen erhaltenen Temperaturkoeffizienten deuten mit Werten um –5.7 ppb/K darauf hin, dass sich die amidischen Protonen in keiner internen Wasserstoffbrücke befinden. Der lineare Verlauf der Temperaturabhängigkeit lässt darauf schließen, dass es sich um eine konformell einheitliche Struktur handelt. Mit [\*] sind im vollständig zugeordneten <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum die amidischen Protonen gekennzeichnet, die sich im Gegensatz zum Hauptsignalsatz nicht in einer *trans*- sondern in einer *cis*-Amidbindung befinden. Das Gleichgewicht liegt für das Boc-NH mit 4:1 deutlich auf der Seite der *trans*-Peptidbindung, wie es auf Grund der geringeren sterischen Hinderung auch zu erwarten ist. Ausschlaggebend für die beobachteten *cis/trans*-Rotamere ist die sterisch anspruchsvolle Boc-Schutzgruppe am N-Terminus des Tetrapeptids, dieser wirkt sich auch noch auf das amidische Proton an Position 8 aus, für das ebenfalls ein *cis*-amidisches Proton identifiziert werden konnte.

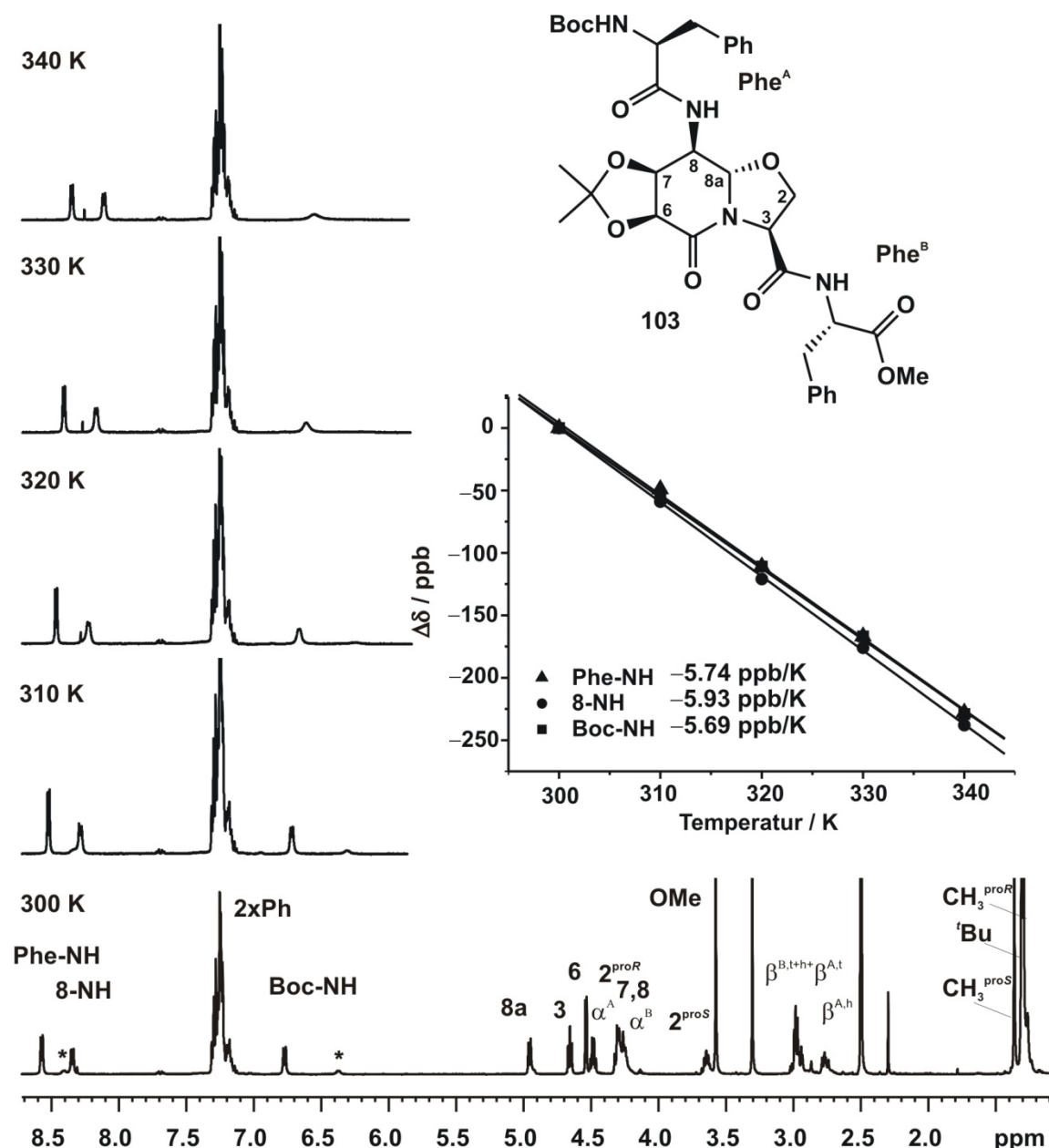


Abbildung 5-14:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des vollständig geschützten Tetrapeptids **103** und Temperaturreihe der NH-Signale (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , [\*]: *cis*-Amid). Das Diagramm gibt die Veränderung der chemischen Verschiebung in Abhängigkeit von der Temperatur sowie die daraus ermittelten Temperaturkoeffizienten der jeweiligen NH-Protonen wieder.

Die Identifikation der zugehörigen *cis*-amidischen Protonen findet auf Grund eines Austauschsignals zwischen dem *trans*- und dem zugehörigen *cis*-amidischen Protonen im ROESY-Spektrum statt, wie es für das Tetrapeptid **103** in Abbildung 5-15 im unteren Ausschnitt des Spektrums gezeigt ist. Die beiden Austauschsignale für das Boc-NH und für das 8-NH sind zur Verdeutlichung grau hinterlegt und die jeweiligen *cis*-amidischen Protonen mit [\*] gekennzeichnet.

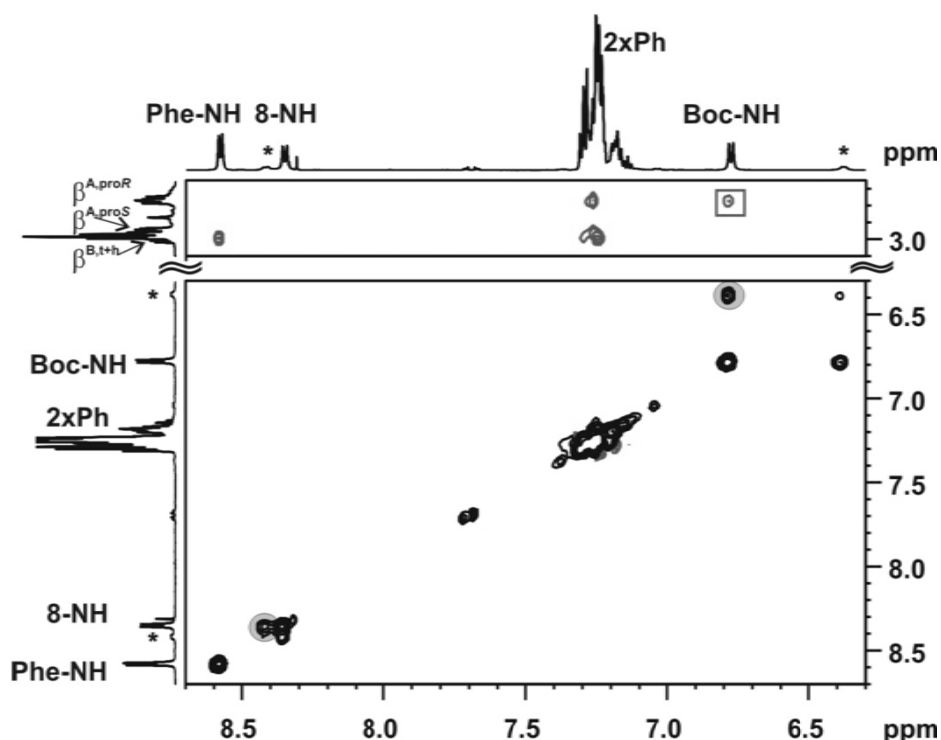


Abbildung 5-15: Ausschnitte aus dem ROESY Spektrum des Tetrapeptids 103. oben: Grau umrandet ist der zur prochiralen Zuordnung der *N*-terminalen Phenylalanin- $\beta$ -Protonen genutzte ROE. unten: Grau hinterlegt sind die Austauschsignale der *trans*-amidischen und der dazugehörigen *cis*-amidischen Protonen [\*] für das 8-NH und das Boc-NH.

Im unteren Ausschnitt ist zudem deutlich zu erkennen, dass es sich bei dem Phe<sup>B</sup>-NH um ein reines *trans*-amidisches Proton handelt, wie es für Peptidbindungen mit Ausnahme von Prolinderivaten zu erwarten ist. Des Weiteren zeigte das ROESY-Spektrum keine Kreuzsignale zwischen den beiden aromatischen Resten und dem dipeptidischen Baustein Tra=Oap, so dass von einer gestreckten Konformation ausgegangen werden kann, wie sie bereits in Kapitel 5.1 auf Grund von Moleküldynamiksimulationen angenommen wurde.

Anhand des Kreuzsignals zwischen dem Boc-NH und dem hochfeldigen  $\beta$ -Proton des *N*-terminalen Phenylalanins (Phe<sup>A</sup>) und dem gleichzeitigen Fehlen eines ROE-Kontakts zwischen dem Boc-NH und dem tieffeldigen  $\beta$ -Proton, lässt sich Ersteres als das pro*R*-konfigurierte Proton bestimmen ( $\beta^{A,proR}$ ). Betrachtet man die  $^3J$ -Kopplungskonstanten der  $\beta$ -Protonen des *N*-terminalen Phenylalanins von 4.9 Hz und 9.9 Hz, deutet diese Konstellation nicht auf eine freie Rotation der Seitenkette, sondern auf eine definierte Ausrichtung hin. Das C-terminale Phenylalanin liegt auf Grund der beobachteten  $^3J$ -Kopplungskonstanten der  $\beta$ -Protonen von 6.3 Hz und 6.5 Hz hingegen in einer gemittelten Konformation vor. Der Zusammenhang zwischen vicinaler Kopplungskonstante und dem dazugehörigen Diederwinkel ist durch die Karplus-Gleichung gegeben. Für den in diesem Fall beschriebenen Rotamerenwinkel  $\chi_1$  ( $H\alpha-C\alpha-C\beta-H\beta$ )

von Aminosäureseitenketten<sup>[182]</sup> lautet die Gleichung nach Cung und Marraud wie in Gleichung 5-1 gezeigt:<sup>[195]</sup>

$$^3J(\theta) = 9.5 \cos^2\theta - 1.6 \cos\theta + 1.8$$

**Gleichung 5-1: Karplus-Gleichung für Aminosäureseitenketten mit den von Cung und Marraud bestimmten Werten für die Konstanten A, B, C (allgemeine Form der Karplus-Gleichung  $^3J(\theta) = A \cos^2\theta - B \cos\theta + C$ ).**

Bei den Aminosäureseitenketten handelt es sich bei den beobachteten  $^3J_{\alpha,\beta}$ -Kopplungen jedoch meist um gemittelte Kopplungskonstanten auf Grund von auftretenden Rotationen um die C $\alpha$ -C $\beta$ -Achse. Mit der Verwendung einiger Näherungen lassen sich dennoch Aussagen über eine Vorzugskonformation der Seitenkette machen. Angenommen wird zum einen, dass lediglich die drei in Abbildung 5-16 gezeigten gestaffelten Konformere vorliegen und zum anderen, dass sich die Mittelwerte der maximalen und minimalen Kopplung aus Gleichung 5-1 durch Einsetzen der  $\chi_1$ -Winkel von 60°, -60° und 180° ergeben (hier:  $^3J_{trans} = 13.9$  Hz,  $^3J_{gauche} = 3.55$  Hz). Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass sich die gemessenen  $^3J_{\alpha,\beta}$ -Kopplungskonstanten aus der Mittelung der Rotamerenverteilung ergeben, da es sich bei der Rotation um eine C-C-Bindung normalerweise auf der NMR-Zeitskala um eine schnelle Bewegung handelt ( $< 10^{-5}$  sec).<sup>[196]</sup> Mit diesen Annahmen ergeben sich folgende Gleichungen für die Rotamerenverteilung:<sup>[197, 198]</sup>

$$P_{tg} = (^3J_{\alpha,\beta}^{proR} - ^3J_{gauche}) / (^3J_{trans} - ^3J_{gauche})$$

$$P_{gt} = (^3J_{\alpha,\beta}^{proS} - ^3J_{gauche}) / (^3J_{trans} - ^3J_{gauche})$$

$$P_{gg} = 1 - P_{gt} - P_{tg}$$

**Gleichung 5-2: Berechnung der prozentualen Rotamerenverteilung anhand der  $^3J$ -Kopplungskonstanten.**

Nach Einsetzen der gemessenen Kopplungskonstanten in die Formeln zur Berechnung der Rotamerenverteilung erhält man für das N-terminale Phenylalanin in **103** die in Abbildung 5-16 angegebene Population. Die Unterscheidung zwischen den beiden Zuständen *tg* und *gt* ist durch die, anhand des ROESY-Spektrums gelungene diastereotope Zuordnung der  $\beta$ -Protonen möglich. Das Tetrapeptid **103** liegt somit zu einem Anteil von 60% im *tg*-Rotamer vor in dem das  $\alpha$ -H und das  $\beta$ -H<sup>proR</sup> *trans*-ständig angeordnet sind und  $\alpha$ -H und das  $\beta$ -H<sup>proS</sup> einen Winkel von  $\chi_1 = -60^\circ$  einschließen (Abbildung 5-16 links).

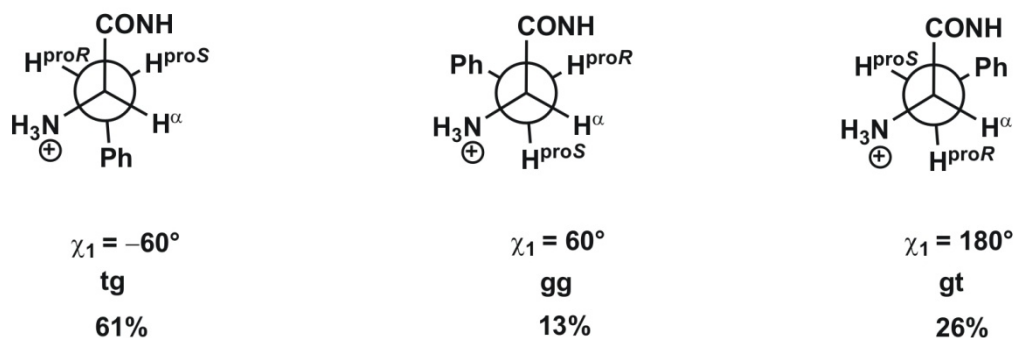


Abbildung 5-16: Newman-Projektion der gestaffelten Konformere für die Rotation um die  $\alpha$ -C/ $\beta$ -Bindung einer Phenylalanin Seitenkette, sowie deren Population für das *N*-terminale Phenylalanin des Tetrapeptids **103**.

Des Weiteren sollte das geschützte Tetrapeptid **103** vollständig zu entschützt werden. Dazu wurde das in  $\text{DMSO-d}_6$  gelöste, vollständig geschützte Peptid im NMR-Röhrchen mit einigen Tropfen TFA versetzt und die Reaktion durch die Messung von  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren verfolgt.

#### Boc-Phe-Tra=Oap-Phe-OMe (**103**)

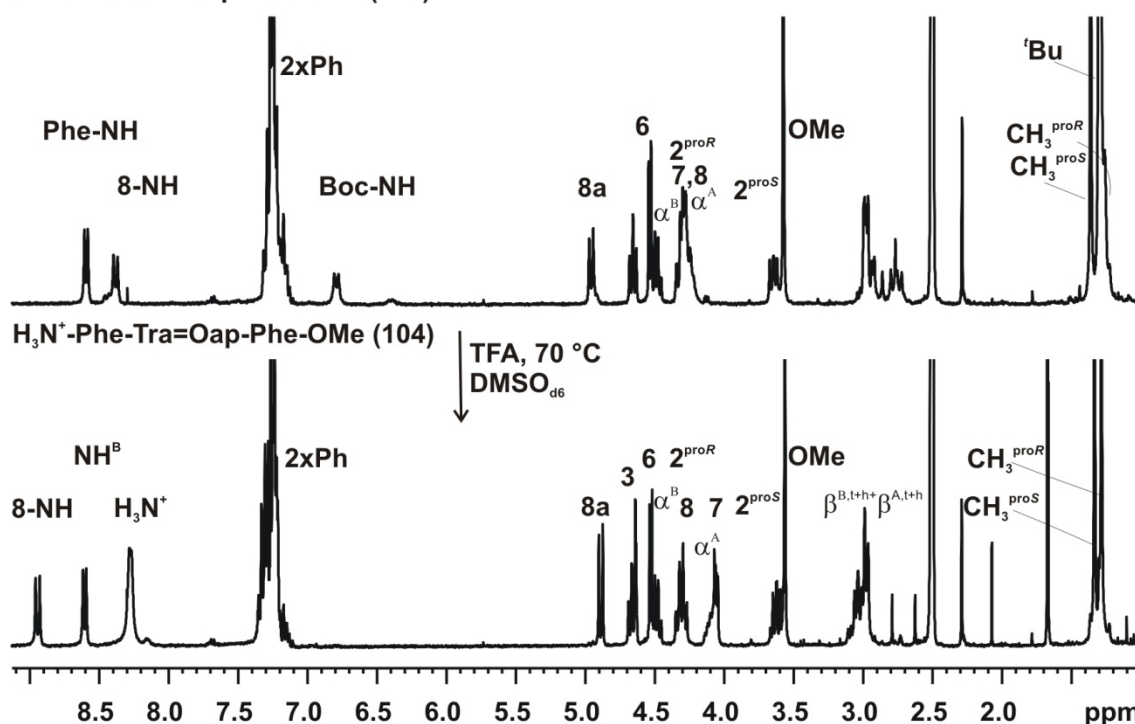
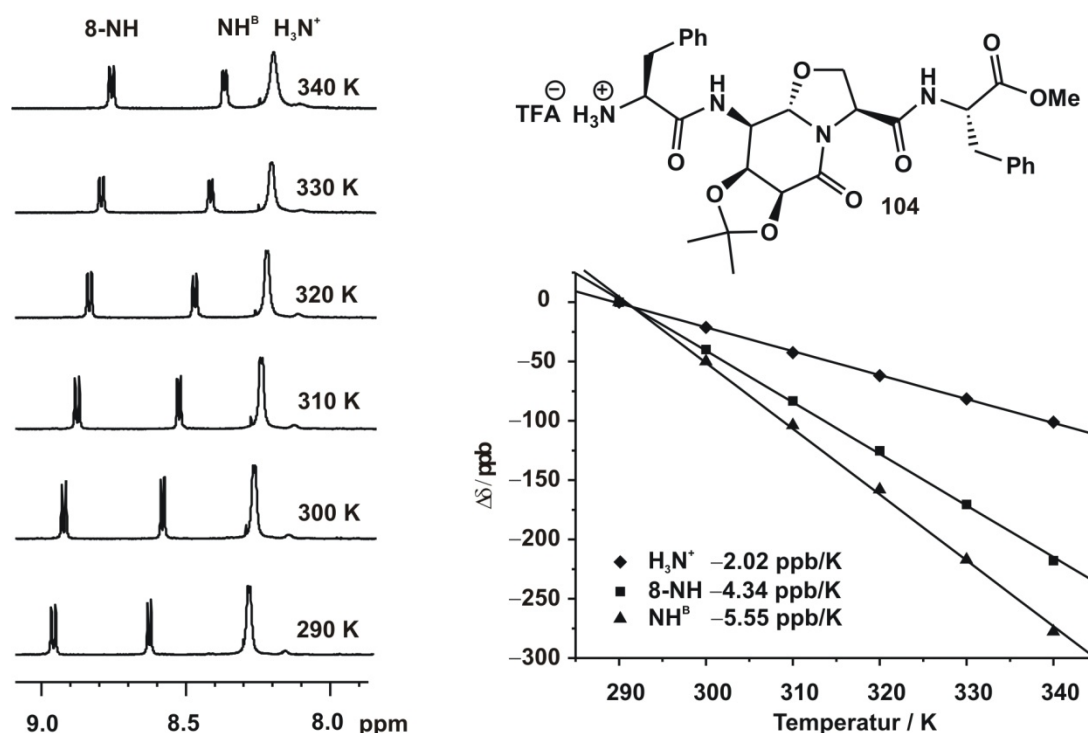


Abbildung 5-17: oben:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (300 MHz, 300 K,  $\text{DMSO-d}_6$ ) des vollständig geschützten Tetrapeptids Boc-Phe-Tra=Oap-Phe-OMe direkt nach Zugabe von TFA; unten:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (300 MHz, 300 K,  $\text{DMSO-d}_6$ ) der gleichen Probe nach Erwärmen des Röhrchens auf 70 °C in Gegenwart von TFA [RT (1 d) über 40 °C (7 h) auf 70 °C (2x 7 h)]. Durch die Zugabe von TFA lässt sich die Boc-Schutzgruppe selektiv in Gegenwart des Methylesters und des Acetonids entfernen.

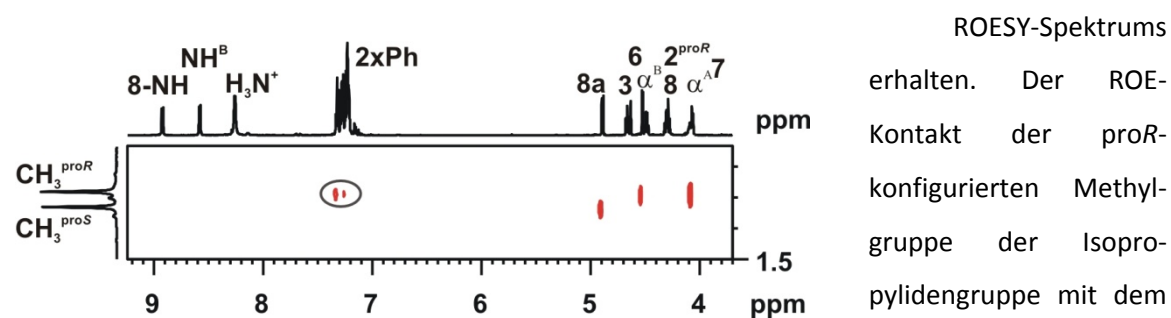
Abbildung 5-17 zeigt im oberen Spektrum die Ausgangsverbindung direkt nach der Zugabe von TFA und im unteren Spektrum das nach Erwärmen auf 70 °C erhaltene Spektrum des *N*-terminal entschützten Tetrapeptids  $\text{TfO}^-\text{H}_3\text{N}^+\text{-Phe-Tra=Oap-Phe-OMe}$  (**104**). Im unteren Spektrum ist deutlich zu erkennen, dass sich die *N*-terminale Boc-Schutzgruppe selektiv in Gegenwart des Acetonids und des Methylesters entfernen lässt. Dabei wurde die Reaktionstemperatur sukzessive von RT (1 d) über 40 °C (7 h) auf 70 °C (2x 7 h) erhöht, bis die vollständige Entschützung des *N*-Terminus erreicht war. Die erfolgreiche Entschützung des *N*-Terminus ist neben dem neu hinzugekommenen Signal im amidischen Bereich auch an der deutlichen Tieffeld-Verschiebung des 8-NH zu erkennen. Zur Konformationsanalyse wurden wiederum die Temperaturkoeffizienten der amidischen Protonen mit Hilfe einer Temperaturreihe bestimmt. Abbildung 5-18 zeigt den amidischen Bereich der bei verschiedenen Temperaturen gemessenen  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (290-340 K in 10 K Schritten) sowie die Auftragung der Änderung der chemischen Verschiebung gegen die Temperatur, anhand welcher über die Geradensteigung die Temperaturkoeffizienten  $\Delta\delta/\Delta T$  ermittelt werden können.



**Abbildung 5-18:** Bestimmung der Temperaturkoeffizienten für das *N*-terminal entschützte Tetrapeptid **104**. Der linke Teil der Abbildung zeigt den amidischen Bereich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren gemessen bei unterschiedlichen Temperaturen (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 290-340 K in 10 K-Schritten). Rechts ist die Auftragung der Änderung der chemischen Verschiebung gegen die Zeit sowie die erhaltenen Temperaturkoeffizienten gezeigt.



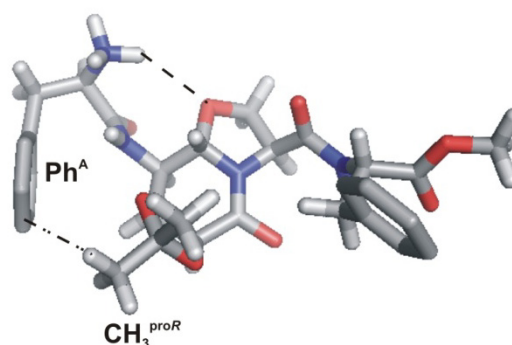
Daraus ergibt sich für den *N*-Terminus ein Temperaturkoeffizient von  $\Delta\delta/\Delta T = -2.0$  ppb/K, für das NH an Position 8 des Dipeptidbausteins Tra=Oap ein Temperaturkoeffizient von  $\Delta\delta/\Delta T = -4.3$  ppb/K sowie für das NH des *C*-terminalen Phenylalanins ein Temperaturkoeffizient von  $\Delta\delta/\Delta T = -5.6$  ppb/K. Einzig der *N*-Terminus scheint sich in einer Wasserstoffbrücke zu befinden, da der entsprechende Temperaturkoeffizient unter der empirischen Grenze von  $-3$  ppb/K liegt. Einen weiteren Hinweis auf die Struktur des *N*-terminal entschützten Tetrapeptids **104** ließ sich an Hand des in Abbildung 5-19 ausschnittsweise gezeigten



**Abbildung 5-19:** Ausschnitt aus dem ROESY-Spektrum des *N*-terminal entschützten Tetrapeptids **104**. Markiert ist der ROE zwischen dem Phenylring des *N*-terminalen Phe und dem  $\text{CH}_3^{\text{proR}}$ .

ROESY-Spektrums erhalten. Der ROE-Kontakt der *proR*-konfigurierten Methylgruppe der Isopropylidengruppe mit dem Phenylring des *N*-terminalen Phenylalanins ist ein weiteres Indiz dafür, dass das

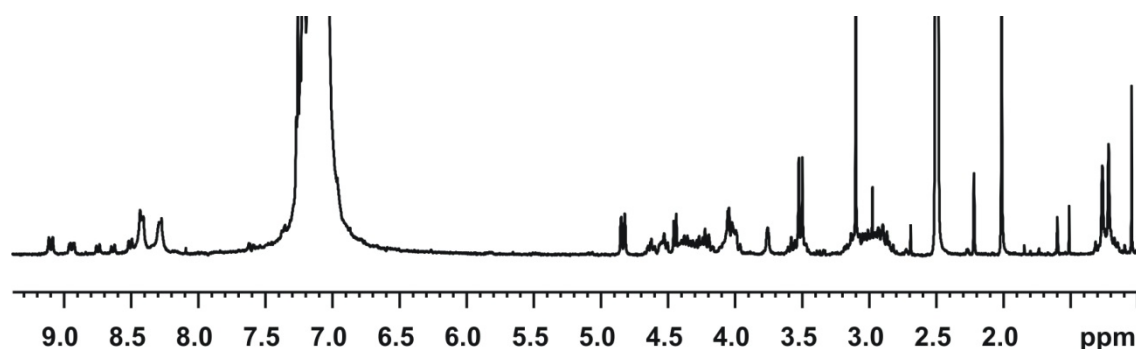
Tetrapeptid **104**, im Gegensatz zu den bisher untersuchten Peptiden, in Lösung nicht zum größten Teil in einer linearen Konformation vorliegt, sondern zumindest *N*-terminal eine Vorzugskonformation einnimmt. Die beobachteten Hinweise auf die Struktur in Lösung lassen sich gut mit dem in Abbildung 5-20 gezeigten, mit *HyperChem*<sup>[135]</sup> ermittelten, geometrieoptimierten Strukturvorschlag in Einklang bringen. Die  $\text{NH}_3^+$ -Gruppe am *N*-Terminus bildet demnach eine Wasserstoffbrücke mit dem Sauerstoff am Brückenkopf und nicht mit dem Carbonyl an Position 3, da man nur so den auftretenden ROE-Kontakt zwischen dem Phenylring des *N*-terminalen Phenylalanins und der  $\text{CH}_3^{\text{proR}}$ -Gruppe der Isopropylidengruppe erklären kann. Dies unterstreicht auch die in Kapitel 5.2 hinsichtlich der konformationsinduzierenden Wirkung des Tra=Oaps getroffenen Beobachtungen. Der Baustein Tra=Oap ist nicht in der Lage, eine Richtungsumkehr des Peptidstrangs aktiv herbeizuführen, wie man es für ein echtes



**Abbildung 5-20:** Anhand der NMR-Daten mit *HyperChem* ermittelte geometrieoptimierte Struktur des *N*-terminal entschützten Tetrapeptids **104**.

Turnmimetikum erwarten würde. Für ein solches „U-förmiges“ Mimetikum würde man, wie in Abbildung 5-8 gezeigt, im Falle des Tetrapeptids **104** eine Wasserstoffbrücke zwischen dem Carbonyl des *N*-terminalen Phe<sup>A</sup> und dem NH des *C*-terminalen Phe<sup>B</sup> erwarten. Trotz der beobachteten Wasserstoffbrücke und des beobachteten ROE-Kontakts ist für die Seitenkette des *N*-terminalen Phenylalanins keine eindeutige Vorzugskonformation zu erkennen, da die analog zu **103** bestimmten Seitenkettenpopulationen bei 40% *tg*, 30% *gg* und 30% *gt* liegen.

Versucht man das Peptid **104** durch weiteres Erwärmen in DMSO<sub>d6</sub> in Gegenwart von TFA vollständig zu entschützen (Fortsetzung des in Abbildung 5-17 gezeigten NMR-Experiments), zeigt sich die Stabilität der verwendeten Isopropyliden-Schutzgruppe. Im in Abbildung 5-21 gezeigten, nach dem Entschützungsversuch erhaltenen <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum sind die Signale der Methylgruppen der Isopropylidengruppe noch deutlich zu erkennen, wohingegen der Methylester weitestgehend hydrolysiert zu sein scheint. Zudem ist ein deutlicher Verlust an Signalintensität zu verzeichnen, was auf eine eintretende Zersetzung hindeutet.



**Abbildung 5-21:** Fortsetzung des in Abbildung 5-17 gezeigten NMR-Experiments. Neben der Entschützung des Methylesters und der teilweisen Entschützung der Isopropylidengruppe ist ein zersetzungsbedingter Verlust an Signalintensität zu beobachten.

Aus diesem Grund sollte die Entschützung des Acetonids zunächst unter möglichst milden Bedingungen durchgeführt werden, um Zersetzung zu vermeiden. Die Reaktion des vollständig geschützten Tetrapeptids **103** in einer 1%igen Lösung von Iod in Methanol<sup>[199]</sup> zeigte weder bei RT noch unter *reflux* Produktbildung. Lediglich das Ausgangsmaterial ließ sich in der Reaktionskontrolle erkennen. Bei der Umsetzung von des Tetrapeptids **103** in einer 1:1-Lösung von THF und 1 N HCl zeigte zwar die massenspektrometrische Analyse des Rohprodukts das gewünschte Produkt, jedoch ließ sich nach der säulenchromatographischen Aufreinigung kein sauberes Produkt isolieren.

Zusammenfassend gelang der Einbau des Peptidbausteins Tra=Oap in ein zu Testzwecken geeignetes Tetrapeptid **103** der Sequenz Boc-Phe-Tra=Oap-Phe-OMe. Die

Entschützung von **103** gelang im NMR-Experiment *N*-terminal problemlos, die vollständig entschützte Verbindung konnte jedoch nicht sauber isoliert werden. Die Konformationsanalyse des *N*-terminal entschützten Hexapeptids **104** bestätigten die in Kapitel 5.2 hinsichtlich der konformationsinduzierenden Wirkung der Dipeptideinheit Tra=Oap getroffenen Beobachtungen, dass der Baustein Tra=Oap nicht in der Lage ist, eine Richtungsumkehr des Peptidstrangs aktiv herbeizuführen, wie man es für ein echtes Turnmimetikum erwarten würde.

## 6 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit gelang die Darstellung neuer 6,5-bizyklischer Lactame durch die Kondensationsreaktion einer Zuckerkomponente und eines vicinalen Aminothiol oder –alkohols. Die Zuckerkomponente bestimmt dabei die Konfiguration des sechsgliedrigen Lactamrings, wohingegen durch die Wahl des Aminothiols bzw. Alkohols der Fünfring variiert wird. Neben der Darstellung der in Abbildung 6-1 gezeigten Thiazolidinlactame **27**, **28** und **30** gelang es, die Klasse der Oxazolidinlactame (**31**) durch die Kondensation von Arabinurono-2,5-lacton und L-Serin-methylester-Hydrochlorid zu erschließen.

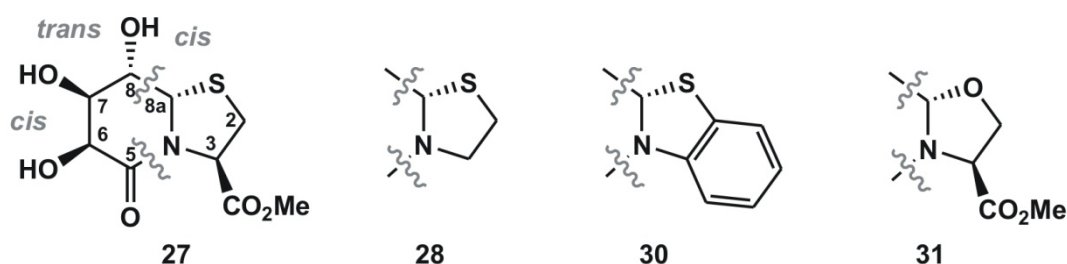


Abbildung 6-1: Im Rahmen dieser Arbeit dargestellte und als Ausgangspunkt für die Synthese der Hydroxypyridinonderivate genutzte 6,5-bizyklische Lactame. Die *cis-trans-cis*-Anordnung der Hydroxylgruppen sowie des Heteroatoms am Brückenkopf ermöglicht den selektiven Aufbau der 3,2-Hydroxypyridinone.

Ausgehend von den 6,5-bizyklischen Lactamen wurden zwei Eliminierungsstrategien zur Darstellung verschiedener 3,2-Hydroxypyridinonderivate angewendet, deren Synthese die Konfiguration der verwendeten Arabinuronsäure ausnutzte. Die in Abbildung 6-1 gezeigte *cis-trans-cis*-Anordnung der Hydroxylgruppen sowie des Heteroatoms am Brückenkopf ermöglicht dabei die selektive Darstellung der 3,2-Hydroxypyridinone. Die effizientere Synthese verlief dabei über die in Abbildung 6-2 gezeigten triflierten Acetonide als Eliminierungsvorläufer.

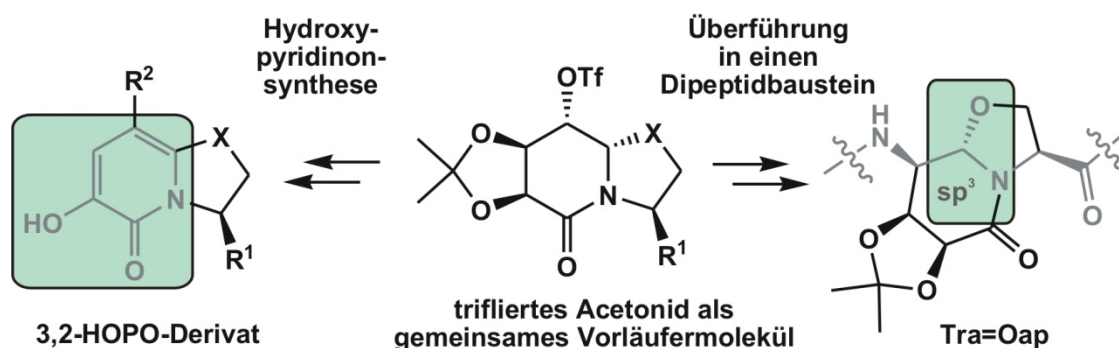


Abbildung 6-2: Triflierte Acetonide dienen als gemeinsames Vorläufermolekül für die Synthese von Hydroxypyridinonen sowie im Falle des, auf Grund der geringeren Acidität des Protons am Brückenkopf stabileren, Oxazolidinlactams auch als Einstieg in die Synthese des Dipeptidbausteins Tra=Oap als mögliches Übergangzustandsanalogon.

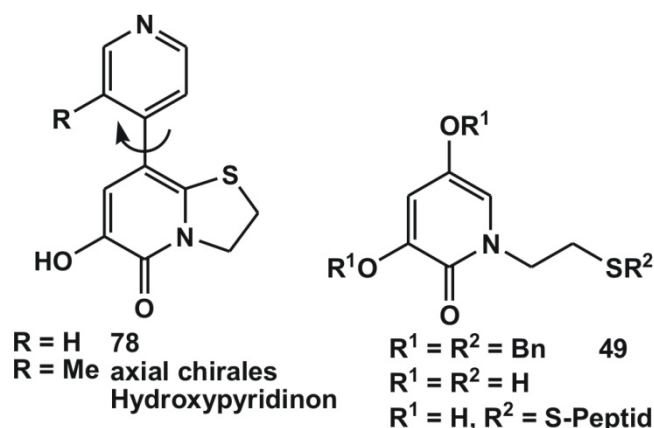
Das Redoxverhalten der so erhaltenen Hydroxypyridinone wurde mittels Zyklovoltammetrie untersucht und mit bereits in der Arbeitsgruppe vorhandenen Pyridinonderivaten verglichen. Die Messungen der Hydroxypyridinone **39** ( $X = S$ ,  $R^1 = \text{CO}_2\text{Me}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ) und **45** ( $X = S$ ,  $R^1 = R^2 = \text{H}$ ) zeigten eine reversible Oxidation. Für *N*-substituierte 2-Pyridinone wurde dabei verglichen mit den Hydroxypyridinonen ein erhöhtes Potenzial gefunden.

Des Weiteren wurden erste Studien bezüglich des Komplexierungsverhaltens der erhaltenen Hydroxypyridinone durchgeführt und für Verbindung **45** die Bildung eines 3:1 Komplexes mit Eisen(III) anhand einer spektrophotometrischen Titration nachgewiesen. Die eingehendere Untersuchung des Komplexierungsverhaltens mittels ITC gelang leider nicht.

Durch das Anbringen dreier Hydroxypyridinone an ein Gerüstmolekül sollte sich die Komplexbildung auf Grund des größeren Chelateffekts und die Minimierung der gleichzeitig vorliegenden Gleichgewichte jedoch besser untersuchen lassen. Der nächste Schritt könnte deswegen die Synthese von entsprechenden Ligandensystemen sein, wobei die im Rahmen dieser Arbeit dargestellten, mit dem Methylester an Position 3 versehenen, Hydroxypyridinone bereits alle Voraussetzungen für die Anknüpfung an ein solches Gerüst besitzen. Die Hydroxypyridinone könnten des Weiteren auch an Peptide angebracht werden und so die Eigenschaften der Peptide mit den guten chelatisierenden Eigenschaften der Hydroxypyridinone verbinden. Dies könnte insbesondere im Bereich der MRT-Kontrastmittel von Interesse sein.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte zudem gezeigt werden, dass das Oxo-Hydroxypyridinon **67** ( $X = \text{O}$ ,  $R^1 = \text{CO}_2\text{Me}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ) im Gegensatz zu den isosteren Thio-Hydroxypyridinonen über eine diastereoselektive Reduktion des Pyridinonrings zum Aufbau von Hydroxypiperidinonen geeignet ist. Dieser Reaktivitätsunterschied konnte auf die vergiftende Wirkung des Schwefels der Thio-Derivate auf den zur Hydrierung verwendeten Katalysator zurückgeführt werden. Reaktivitätsunterschiede durch den Wechsel vom Thia- zum Oxazolidin-basierenden System konnten auch bei den Bemühungen zur Synthese des Oxo-Analogons des ACE-Hemmers (–)-A58365A beobachtet werden, da eine Übertragung der für das Thio-Analogon bekannten Reaktionsbedingungen auf das Oxo-System nicht gelang.

Der Substitutionsgrad der Hydroxypyridinone konnte im Weiteren durch das Anbringen eines zusätzlichen Substituenten an Position 8 erhöht werden. Dies gelang zum einen durch Reaktion der elektronenreichen Monoeliminierungsprodukte **38** und **44** mit 1-Trifluoromethansulfonylpyridinium Trifluoromethansulfonat unter Ausbildung von Dehydropyridinon-substituierten Hydroxypyridinonen [**74** ( $X = S$ ,  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{C}_5\text{H}_5\text{NTf}$ ) und **77** ( $X = S$ ,  $R^1 = \text{CO}_2\text{Me}$ ,  $R^2 = \text{C}_5\text{H}_5\text{NTf}$ )], das sich im Fall des auf Cysteamin basierenden Systems weiter zu dem entsprechenden Pyridin-

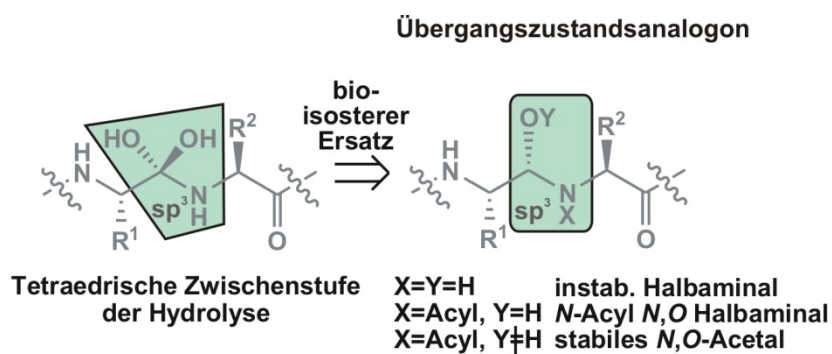


**Abbildung 6-3:** Sowohl das Disulfid als Linkereinheit als auch die Synthese axial chiraler HOPOs stellen interessante Weiterentwicklungen auf Basis der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Hydroxypyridinone dar.

derivat **78** umsetzen lässt (Abbildung 6-3, links mit  $R = H$ ). In Anlehnung daran sollte die Verwendung von 3-Methylpyridin, anstelle des in dieser Arbeit verwendeten Pyridins, zur Darstellung der Dehydropyridine Zugang zu in Abbildung 6-3 (links mit  $R = Me$ ) gezeigten bisher nicht bekannten axial chiralen Hydroxypyridinonderivaten bieten.

Zum anderen lässt sich eine Erhöhung des Substitutionsgrades ausgehend vom auf Cysteamin basierenden Monoeliminierungsprodukts **47** erreichen, welches sich in die hochsubstituierten Hydroxypyridinone **49** und **50** überführen lässt. Ersteres könnte bei erfolgreicher Entfernung der Benzylschutzgruppen über das Thiol als Linkereinheit beispielsweise durch Disulfidbrücken an cysteininhaltige Peptide angebunden werden (Abbildung 6-3, rechts).

Die triflierten Acetonide, die in der Synthese der Hydroxypyridinone als Eliminierungsvorläufer dienen, lassen sich bei ausreichender Stabilität auch über eine nukleophile Substitutionsreaktion zur Darstellung von Dipeptidbausteinen nutzen (Abbildung 6-2). Es konnte gezeigt werden, dass die Neigung des Triflats zur Eliminierung mit der Acidität des Protons am Brückenkopf korreliert. Aus diesem Grund ist die Einführung des Stickstoffs an Position 8 nur für das Oxazolidinlactam möglich. Der so erhaltene Dipeptidbaustein Tra=Oap wurde auf seine konformations-induzierende Wirkung hin untersucht. Es konnte anhand von NMR-spektroskopischen Unter-



suchungen gezeigt werden, dass es sich bei dem Baustein nicht um ein aktives Turn-mimetikum, sondern um ein gestrecktes Derivat handelt.

**Abbildung 6-4:** Entwicklung eines Übergangszustandsanalogons durch die Verwendung eines stabilen N,O-Acetals zur Nachahmung des tetraedrischen Zwischenstufe der Peptidhydrolyse.

Der Baustein Tra=Oap sollte in der Lage sein,

den Übergangszustand der Peptidhydrolyse nachzuahmen und so potenziell Enzyme aus der Klasse der Proteasen zu inhibieren. Abbildung 6-4 verdeutlicht die Entwicklung des Übergangszustandsanalogons durch die Verwendung eines stabilen *N,O*-Acetals zur Nachahmung des tetraedrischen Zwischenstufe der Peptidhydrolyse. Im Rahmen dieser Arbeit gelang bereits der Einbau in ein geschütztes, zu Testzwecken geeignetes Tetrapeptid. Dieses sollte unter geeigneten Bedingungen zu entschützen sein und muss im Weiteren noch im Hinblick auf seine inhibitorische Wirkung untersucht werden.

## 7 Experimenteller Teil

### 7.1 Allgemeine Anmerkungen

#### Lösungsmittel und Reagenzien:

Die verwendeten Lösungsmittel wurden vor der Verwendung destillativ gereinigt und absolute Lösungsmittel über Molsieb aufbewahrt. DCM und DMSO wurden über Calciumhydrid sowie Toluol über Natrium getrocknet, wohingegen absolutes DMF und absolutes Pyridin kommerziell erworben wurden. Alle kommerziell erhältlichen Reagenzien wurden ohne weitere Reinigung verwendet. Für die Peptidsynthese wurde DMF *peptide grade* verwendet.

#### Dünnschichtchromatographie:

Es wurden Aluminium-DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F<sub>254</sub> der Firma Merck verwendet. Die Detektion erfolgte durch Fluoreszenzauslöschung mit einer UV-Lampe ( $\lambda = 254$  nm), durch die Verwendung von Mostainlösung (20 g Ammoniummolybdat und 0.4 g Cer(IV)sulfat in 400 mL 10%iger H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) oder Ninhydrinlösung (2 g Ninhydrin in 200 mL Ethanol).

#### Flashchromatographie:

Als stationäre Phase wurde Kieselgel 60 (Korngröße 0.040-0.063 mm) der Firma Merck verwendet. Die Elution erfolgte bei Raumtemperatur unter Verwendung von Druckluft.

#### Kernresonanzspektroskopie:

Die NMR-Spektren wurden an den folgenden Geräten aufgenommen:

Bruker AV 300 (300.13 MHz) für <sup>1</sup>H-Routinemessungen

Bruker DRX 500 für <sup>1</sup>H (500.13 MHz), <sup>13</sup>C (125.76 MHz) und 2D-Spektren

Bruker DRX 600 für <sup>1</sup>H (600.13 MHz), <sup>13</sup>C (150.9 MHz) und 2D-Spektren

Die Messungen am DRX 600 sowie am DRX 500 wurden entweder durch Mitarbeiter der NMR-Abteilung oder in Eigenarbeit durchgeführt. Die chemischen Verschiebungen ( $\delta$ ) sind in *parts per million* (ppm) angegeben und wurden aus der Mitte des Kopplungsmusters abgelesen.

Als interner Standard diente das Resonanzsignal des verwendeten Lösungsmittels (DMSO-d<sub>6</sub>: <sup>1</sup>H:  $\delta = 2.50$  ppm, <sup>13</sup>C:  $\delta = 39.52$  ppm; CDCl<sub>3</sub>:  $\delta = 7.26$  ppm, <sup>13</sup>C:  $\delta = 77.16$  ppm; D<sub>2</sub>O: <sup>1</sup>H:  $\delta = 4.79$  ppm).<sup>[200]</sup> Die Angaben in Bezug auf die Signalform sind phänomenologisch, d.h. sie



entsprechen dem Erscheinungsbild des jeweiligen Signals und nicht der theoretisch zu erwartenden Multiplizität. Abgelesen wurde dies, ebenso wie die Kopplungskonstanten, aus den Lorentz-zu-Gauß-transformierten  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren. Diastereomere Protonenpaare, die stereochemisch nicht zugeordnet werden konnten, wurden mit den Indices  $^t$  für das tieffeldige und  $^h$  für das hochfeldige Proton bezeichnet. Die Zuordnung der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren erfolgte mit der Hilfe von 2D-Experimenten (COSY, HMQC, HMBC, ROESY).

**Massenspektroskopie:**

Die Massenspektren wurden durch Mitarbeiter der Massenspektroskopischen Abteilung an einem Finnigan MAT 95 aufgenommen.

**Elementaranalyse:**

Die CHN-Analysen wurden von Mitarbeitern der zentralen Analytikabteilung an einem Instrument des Typs CHN-Rapid der Firma Heraeus gemessen.

**Schmelzpunkt:**

Schmelzpunkte wurden an einem Apparat nach *Dr. Trottoli* gemessen.

**Infrarotspektroskopie:**

IR Spektren wurden an einem Interferometer IFS 88 der Firma Bruker durch Mitarbeiter der IR-Abteilung gemessen oder in Eigenmessung an einem Bruker Alpha-PFT-IR-Spektrometer aufgenommen.

**Drehwert:**

Die Drehwerte wurden an einem Perkin-Elmer 241 Polarimeter bestimmt. Die Drehwerte  $[\alpha]_{\lambda}^T$  sind in  $[\text{mL}(\text{mg}\cdot\text{dm})^{-1}]$  bei der Wellenlänge  $\lambda$  und der Temperatur  $T$  angegeben. Die Küvettenlänge betrug jeweils 1 dm.

**UV/Vis Spektroskopie:**

Die UV/Vis-Spektren wurden an einem Spektralphotometer der Firma Zeiss in Eigenmessung aufgenommen.

---

**CV/DPV:**

Die Messung der CV/DPV Spektren erfolgte an einem BAS-100 B/W Electrochemical Analyser der Firma Bioanalytical Systems (West Lafayette, Indiana, U.S.A) durch Prof. Dr. G. Hilt.

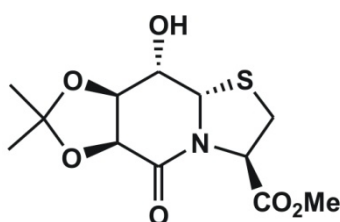
**HPLC:**

Analytische HPLC-Läufe wurden an einer Dionex-Anlage mit Diodenarraydetector und einer „Dionex P680 dual gradient pump“ durchgeführt. Spezifikationen der Säule: Dionex Acclaim120, RP-C18, Säuleninnendurchmesser: 4.6 x 150 mm; Fluss: 0.6 mL/min.

## 7.2 Beschreibung der Experimente

### 7.2.1 Synthesestufen

**8a(S)H-8(S)-Hydroxy-(6S,7R)-O-isopropyliden-5oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (20)**



Verbindung **20**

$C_{12}H_{17}NO_6S$

[303.33]

Verbindung **27** (1.00 g, 3.77 mmol, 1.0 eq) wurde in DMF gelöst, mit 2,2-Dimethoxypropan (1.17 mL, 9.43 mmol, 2.5 eq) und *p*-TsOH•H<sub>2</sub>O (katalytisch) versetzt. Man rührte bei 60 °C für 18 h. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel entfernt, das Rohprodukt auf Kieselgur aufgezogen und säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/Toluol 4:1). Man erhielt das Produkt **20** als beigen Schaum in 68% Ausbeute (775 mg, 2.55 mmol).

**DC:**  $R_f = 0.47$  (EtOAc/Toluol 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta = 5.83$  (d,  $^3J_{8-OH,8-H} = 4.9$  Hz, 1 H, 8-OH), 5.23 (dd,  $^3J_{3-H,2-H^{proS}} = 3.1$  Hz,  $^3J_{3-H,2-H^{proR}} = 6.5$  Hz, 1 H, 3-H), 5.00 (d,  $^3J_{8a-H,8-H} = 1.6$  Hz, 1 H, 8a-H), 4.46 (d,  $^3J_{6-H,7-H} = 6.5$  Hz, 1 H, 6-H), 4.41 (dd,  $^3J_{7-H,6-H} = 6.5$  Hz,  $^3J_{7-H,8-H} = 3.0$  Hz, 1 H, 7-H), 3.96-3.93 (m, 1 H, 8-H), 3.67 (s, 3 H, OMe), 3.16 (dd,  $^3J_{2-H^{proR},3-H} = 6.5$  Hz,  $^2J_{gem} = 11.3$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 3.08 (dd,

$^3J_{2-H^{proS},3-H} = 3.1 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{gem} = 11.3 \text{ Hz}$ , 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 1.40 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 1.31 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 150 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta = 169.8$  (CO<sub>2</sub>Me), 164.9 (C-5), 109.8 (C<sup>q,Isopr.</sup>), 76.0 (C-7), 73.3 (C-6), 61.4, 61.4 (C-8a, C-3), 52.5 (OMe), 30.5 (C-2), 26.2 (CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 24.4 (CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

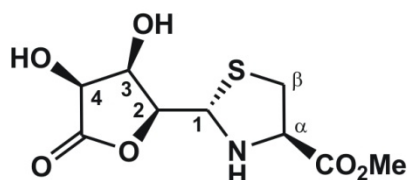
**ESI-MS:**  $m/z = 362$  [M+Na<sup>+</sup>], **HR:** ber.: 326.0669, gef.: 326.0673.

**Drehwert:**  $[\alpha]_{589}^{25} = -91.5$ ,  $[\alpha]_{578}^{25} = -96.0$ ,  $[\alpha]_{546}^{25} = -110.8$ ,  $[\alpha]_{436}^{25} = -205.7$   
(c = 1.00 g/100 mL MeOH).

**IR:** KBr;  $\tilde{\nu} = 3381$ , 2991, 2937, 2891, 1745, 1649, 1437, 1379, 1308, 1288, 1261, 1241, 1211, 1158, 1133, 1061, 1038, 1011.

**Elementaranalyse:** ber.: C: 47.52, N: 4.62, H: 5.65,  
gef.: C: 47.51, N: 4.56, H: 5.45.

**(2S,4R)-2-[(2S,3R,4S)-3,4-Dihydroxy-5-oxotetrahydrofuran-2-yl]-1,3-thiazolidin-4-carbonsäuremethylester (26(1S))**



Verbindung **26(1S)**

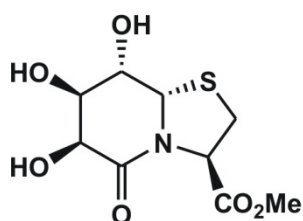
C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>6</sub>S

[263.27]

$\gamma$ -Glucuronolacton (8.85 g, 50.2 mmol, 1.0 eq) wurde in Natriumhydrogenphosphatlösung (88 mL) bei 0 °C vorgelegt. Es wurde Natriumperodat (13.9 g, 65.3 mmol, 1.3 eq) hinzugegeben und zuerst 1 h bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe von Methanol (88 mL) fiel ein weißer Feststoff aus. Dieser wurde abgetrennt, mit Methanol gewaschen und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in 99 mL H<sub>2</sub>O/Pyridin (10:1) aufgenommen und mit L-Cysteinmethylester-Hydrochlorid (8.85 g, 50.2 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 3 h war die Bildung eines weißen Niederschlags zu erkennen, der nach 16 h abgetrennt und mit Methanol und Chloroform gewaschen wurde. Das Produkt **26(1S)** wurde mit einer Ausbeute von 17% (2.22 g, 8.43 mmol) erhalten. Die Umkristallisation aus Methanol lieferte geeignete Einkristalle zur Röntgenstrukturanalyse. Aus der abgetrennten Reaktionslösung ließen sich noch 24% des bizyklischen Systems **27** (3.17 g, 12.0 mmol) erhalten.

<b>DC:</b>	$R_f = 0.47$ (EtOAc/MeOH 5:1).
<b>Schmelzpunkt:</b>	187 °C (Zersetzung).
<b><math>^1\text{H-NMR}</math>:</b>	500 MHz, $\text{DMSO}_{d6}$ : $\delta = 5.87$ (d, $^3J_{4\text{-OH},4\text{-H}} = 7.2$ Hz, 1 H, 4-OH), 5.47 (d, $^3J_{3\text{-OH},3\text{-H}} = 4.1$ Hz, 1 H, 3-OH), 4.82 (dd, $^3J_{1\text{-H},\text{NH}} = 6.5$ Hz, $^3J_{1\text{-H},2\text{-H}} = 9.7$ Hz, 1 H, 1-H), 4.40 (dd, $^3J_{4\text{-H},4\text{-OH}} = 7.2$ Hz, $^3J_{4\text{-H},3\text{-H}} = 4.6$ Hz, 1 H, 4-H), 4.24 (dd, $^3J_{2\text{-H},1\text{-H}} = 9.7$ Hz, $^3J_{2\text{-H},3\text{-H}} = 3.3$ Hz, 1 H, 2-H), 4.13 (ddd, $^3J_{3\text{-H},4\text{-H}} = 4.6$ Hz, $^3J_{3\text{-H},3\text{-OH}} = 4.1$ Hz, $^3J_{3\text{-H},2\text{-H}} = 3.3$ Hz, 1 H, 3-H), 3.99-3.93 (m, 1 H, $\alpha$ -H), 3.69 (s, 3 H, OMe), 3.67 (bs, 1 H, NH), 3.10 (dd, $^3J_{\beta\text{-H}^{\text{proR}},\alpha\text{-H}} = 6.2$ Hz, $^2J_{\text{gem}} = 9.7$ Hz, 1 H, $\beta\text{-H}^{\text{proR}}$ ), 2.68 ( $^3J_{\beta\text{-H}^{\text{proS}},\alpha\text{-H}} = 8.3$ Hz, $^2J_{\text{gem}} = 9.7$ Hz, 1 H, $\beta\text{-H}^{\text{proS}}$ ).
<b><math>^{13}\text{C-NMR}</math>:</b>	125 MHz, $\text{DMSO}_{d6}$ : $\delta = 176.1$ (C-5), 171.1 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 80.1 (C-2), 70.8 (C-3), 69.8 (C-4), 67.4 (C-1), 63.6 (C- $\alpha$ ), 52.1 (OMe), 36.1 (C- $\beta$ ).
<b>ESI-MS:</b>	$m/z = 286$ [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ], <b>HR:</b> ber.: 286.0356, gef.: 286.0354.
<b>IR:</b>	KBr; $\tilde{\nu} = 3440, 3273, 2951, 1766, 1737, 1438, 1357, 1229, 1197, 1180, 1145, 1023, 986, 966$ .
<b>Drehwert:</b>	$[\alpha]_{589}^{20} = -118.1$ , $[\alpha]_{578}^{20} = -123.4$ , $[\alpha]_{546}^{20} = -141.4$ , $[\alpha]_{436}^{20} = -250.0$ , $[\alpha]_{365}^{20} = -371.6$ ( $c = 1.00$ g/100 mL DMSO).
<b>Elementaranalyse:</b>	ber.: C: 41.06, N: 5.32, H: 4.98, gef.: C: 40.86, N: 5.41, H: 4.98.

**(3*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8*aS*)-Hexahydro-6,7,8-trihydroxy-5-oxo-2*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyridin-3-carbonsäuremethylester (27)**



Verbindung **27**

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_6\text{S}$

[263.27]

Verbindung **27** wurde nach Literatur<sup>[94]</sup> ausgehend von  $\gamma$ -Glucuronolacton synthetisiert. Dieses wurde in einer Periodatspaltung in das Arabinurono-2,5-lacton überführt, anschließend mit

L-Cysteinmethylester-Hydrochlorid kondensiert und lieferte zu 58% das gewünschte bitykliche Thiazolidinlactam **27**.

Es konnte gezeigt werden, dass alternativ die Umsetzung des Thiazolidins **26(15)** (1.06 g, 4.03 mmol) in Wasser/Pyridin 10:1 (70 mL) nach 2 d bei RT ebenfalls zum bityklichen Thiazolidinlactam **27** mit einer Ausbeute von 84% (0.89 g, 3.38 mmol) führt. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.

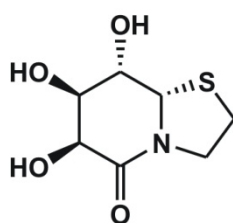
**DC:**  $R_f = 0.45$  (EtOAc/MeOH 5:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ :  $\delta = 5.63$  (d,  $^3J_{8\text{-OH},8\text{-H}} = 5.1$  Hz, 1 H, 8-OH), 5.44 (d,  $^3J_{7\text{-OH},7\text{-H}} = 3.6$  Hz, 1 H, 7-OH), 5.36 (d,  $^3J_{6\text{-OH},6\text{-H}} = 5.7$  Hz, 1 H, 6-OH), 5.17 (d,  $^3J_{8\text{a-H},8\text{-H}} = 3.0$  Hz, 1 H, 8a-H), 4.88 (dd,  $^3J_{3\text{-H},2\text{-H}^{\text{proR}}} = 7.5$  Hz,  $^3J_{3\text{-H},2\text{-H}^{\text{proS}}} = 6.0$  Hz, 1 H, 3-H), 4.09-4.06 (m, 1 H, 6-H), 4.04-4.01 (m, 1 H, 7-H), 3.95-3.93 (m, 1 H, 8-H), 3.66 (s, 3 H, OMe), 3.31 (dd,  $^3J_{2\text{-H}^{\text{proR}},3\text{-H}} = 7.5$  Hz,  $^2J_{\text{gem}} = 11.5$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 3.03 (dd,  $^3J_{2\text{-H}^{\text{proS}},3\text{-H}} = 6.0$  Hz,  $^2J_{\text{gem}} = 11.5$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ :  $\delta = 170.7$  (CO<sub>2</sub>Me), 169.1 (C-5), 71.2 (C-7), 66.9 (C-6), 66.8 (C-8), 64.6 (C-8a), 60.4 (C-3), 52.3 (OMe), 31.3 (C-2).

**ESI-MS:**  $m/z = 286$  [M+Na<sup>+</sup>].

**(6S,7R,8S,8aS)-Hexahydro-6,7,8-trihydroxythiazolo[3,2-a]pyridin-5-on (28)**



Verbindung **28**

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}$

[205.23]

$\gamma$ -Glucuronolacton (10.0 g, 56.8 mmol, 1.0 eq) wurde in Natriumhydrogenphosphatlösung (100 mL) bei 0 °C vorgelegt. Es wurde Natriumperiodat (13.4 g, 62.5 mmol, 1.1 eq) hinzugegeben und zuerst 10 min bei 0 °C, dann weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Methanol (100 mL) fiel ein weißer Feststoff aus. Dieser wurde abgetrennt, mit Methanol gewaschen und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in 220 mL H<sub>2</sub>O/Pyridin (10:1) aufgenommen, mit Cysteamin (6.45 g, 56.8 mmol, 1.0 eq) versetzt und 5 d bei RT gerührt.

Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt auf Kieselgel aufgezogen. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (EtOAc/MeOH 6:1). Das Produkt **28** wurde als brauner Feststoff mit einer Ausbeute von 70% (8.14 g, 39.6 mmol) erhalten.

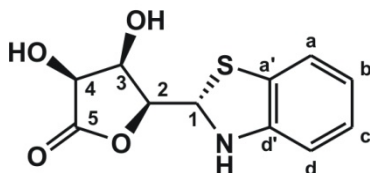
**DC:**  $R_f = 0.33$  (EtOAc/MeOH 5:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ :  $\delta = 5.55$  (d,  $^3J_{\text{OH-H}} = 3.0$  Hz, 1H, OH), 5.41 (d,  $^3J_{\text{OH-H}} = 3.0$  Hz, 1H, OH), 5.22 (d,  $^3J_{\text{OH-H}} = 6.0$  Hz, 1H, OH), 4.98 (d,  $^3J_{8a-H,8-H} = 3.0$  Hz, 1H, 8a-H), 4.11-3.98 (m, 3 H, 6-H, 7-H, 8-H), 3.98-3.91 (m, 1 H, 3-H<sup>t</sup>), 3.36-3.27 (m, 1 H, 3-H<sup>h</sup>), 2.92-3.04 (m, 2 H, 2-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ :  $\delta = 168.5$  (C-5), 70.8 (C-7), 67.0 (C-6), 66.5 (C-8), 64.5 (C-8a), 47.3 (C-3), 28.0 (C-2).

**ESI-MS:**  $m/z = 228$  [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ], **HR:** ber.: 228.0301, gef.: 228.0300.

**(2S)-2((2S,3R,4S)-Tetrahydro-3,4-dihydroxy-5-oxofuran-2-yl)-2,3-dihydrobenzo[d]thiazolidin (29(1S))**



Verbindung **29(1S)**

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}$

[253.27]

$\gamma$ -Glucuronolacton (1.50 g, 8.52 mmol, 1.0 eq) wurde in Natriumhydrogenphosphatlösung (15 mL) bei 0 °C vorgelegt. Es wurde Natriumperodat 2.00 g, 9.37 mmol, 1.1 eq) hinzugegeben und 1 h bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe von Methanol (15 mL) fiel ein weißer Feststoff aus. Dieser wurde abgetrennt, mit Methanol gewaschen und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in 50 mL  $\text{H}_2\text{O}$ /Pyridin (10:1) aufgenommen und mit 2-Aminothiophenol (912  $\mu\text{L}$ , 8.52 mmol, 1.0 eq) versetzt und 3.5 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das erhaltene Rohprodukt aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt so das Thiazol **29(1S)** mit einer Ausbeute von 26% (565 mg, 2.23 mmol).

**DC:**  $R_f = 0.78$  (EtOAc/MeOH 5:1).

**Schmelzpunkt:** 174 °C (Zersetzung).

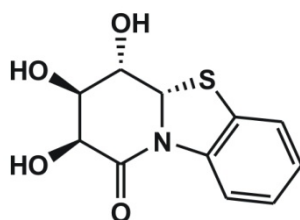
<b><sup>1</sup>H-NMR:</b>	500 MHz, DMSO <sub>d6</sub> : δ = 7.05 (dd, <sup>3</sup> J <sub>a-H,b-H</sub> = 7.4 Hz, <sup>4</sup> J <sub>a-H,c-H</sub> = 1.1 Hz, 1 H, a-H), 6.85 (dt, <sup>3</sup> J <sub>c-H,d-H</sub> = <sup>3</sup> J <sub>c-H,b-H</sub> = 7.4 Hz, <sup>4</sup> J <sub>c-H,a-H</sub> = 1.1 Hz, 1 H, c-H), 6.74 (d, <sup>3</sup> J <sub>NH,1-H</sub> = 3.0 Hz, 1 H, NH), 6.60 (dt, <sup>3</sup> J <sub>b-H,a-H</sub> = <sup>3</sup> J <sub>b-H,c-H</sub> = 7.4 Hz, <sup>4</sup> J <sub>b-H,d-H</sub> = 1.1 Hz, 1 H, b-H), 6.57 (dd, <sup>3</sup> J <sub>d-H,c-H</sub> = 7.4 Hz, <sup>4</sup> J <sub>d-H,b-H</sub> = 1.1 Hz, 1 H, d-H), 5.92 (d, <sup>3</sup> J <sub>4-OH,4-H</sub> = 7.4 Hz, 1 H, 4-OH), 5.61 (dd, <sup>3</sup> J <sub>3-OH, 3-H</sub> = 4.4 Hz, <sup>4</sup> J <sub>3-OH, 2-H</sub> = 1.0 Hz, 1 H, 3-OH), 5.32 (dd, <sup>3</sup> J <sub>1-H,NH</sub> = 3.0 Hz, <sup>3</sup> J <sub>1-H,2-H</sub> = 9.0 Hz, 1 H, 1-H), 4.47 (dd, <sup>3</sup> J <sub>4-H,4-OH</sub> = 7.4 Hz, <sup>3</sup> J <sub>4-H,3-H</sub> = 4.6 Hz, 1 H, 4-H), 4.44 (ddd, <sup>3</sup> J <sub>2-H,1-H</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup> J <sub>2-H,3-H</sub> = 3.0 Hz, <sup>4</sup> J <sub>2-H,3-OH</sub> = 1.0 Hz, 1 H, 2-H), 4.28 (ddd, <sup>3</sup> J <sub>3-H,4-H</sub> = 4.6 Hz, <sup>3</sup> J <sub>3-H,3-OH</sub> = 4.4 Hz, <sup>3</sup> J <sub>3-H,2-H</sub> = 3.0 Hz, 1 H, 3-H).
<b><sup>13</sup>C-NMR:</b>	125 MHz, DMSO <sub>d6</sub> : δ = 175.9 (C-5), 147.0 (C-d'), 125.4 (C-c), 124.8 (C-a'), 121.4 (C-a), 118.8 (C-d), 109.9 (C-b), 81.3 (C-2), 70.5 (C-4), 68.4 (C-3), 64.3 (C-1).
<b>ESI-MS:</b>	<i>m/z</i> = 276 [M+Na <sup>+</sup> ]; <b>HR:</b> gef.: 276.0306, ber.: 276.0301.
<b>IR:</b>	KBr; $\tilde{\nu}$ = 3420, 3301, 2970, 1775, 1762, 1470, 1204, 1148, 1119, 987.
<b>Elementaranalyse:</b>	ber.: C: 52.16, N: 5.53, H: 4.38, gef.: C: 51.29, N: 5.27, H: 4.39.

Auf Grund der raschen Epimerisierung in Lösung wurde kein Drehwert bestimmt. Im Folgenden sind die NMR-Verschiebungen des (**1R**)-Epimers angegeben, anhand derer das in Tabelle 3-3 gezeigte Epimerenverhältnis bestimmt wurde.

<b><sup>1</sup>H-NMR:</b>	500 MHz, DMSO <sub>d6</sub> : δ = 7.04 (dd, <sup>3</sup> J <sub>a-H,b-H</sub> = 7.4 Hz, <sup>4</sup> J <sub>a-H,c-H</sub> = 1.1 Hz, 1 H, a-H), 6.85 (dt, <sup>3</sup> J <sub>c-H,d-H</sub> = <sup>3</sup> J <sub>c-H,b-H</sub> = 7.4 Hz, <sup>4</sup> J <sub>c-H,a-H</sub> = 1.1 Hz, 1 H, c-H), 6.60 (dt, <sup>3</sup> J <sub>b-H,a-H</sub> = <sup>3</sup> J <sub>b-H,c-H</sub> = 7.4 Hz, <sup>4</sup> J <sub>b-H,d-H</sub> = 1.1 Hz, 1 H, b-H), 6.57 (dd, <sup>3</sup> J <sub>d-H,c-H</sub> = 7.4 Hz, <sup>4</sup> J <sub>d-H,b-H</sub> = 1.1 Hz, 1 H, d-H), 6.46 (d, <sup>3</sup> J <sub>NH,1-H</sub> = 3.4 Hz, 1 H, NH), 5.95 (d, <sup>3</sup> J <sub>4-OH,4-H</sub> = 7.3 Hz, 1 H, 4-OH), 5.51 (dd, <sup>3</sup> J <sub>3-OH, 3-H</sub> = 4.0 Hz, <sup>4</sup> J <sub>3-OH,2-H</sub> = 0.8 Hz, 1 H, 3-OH), 5.43 (dd, <sup>3</sup> J <sub>1-H,NH</sub> = 3.4 Hz, <sup>3</sup> J <sub>1-H,2-H</sub> = 8.7 Hz, 1 H, 1-H), 4.52 (dd, <sup>3</sup> J <sub>4-H,4-OH</sub> = 7.3 Hz, <sup>3</sup> J <sub>4-H,3-H</sub> = 4.4 Hz, 1 H, 4-H), 4.44 (ddd, <sup>3</sup> J <sub>2-H,1-H</sub> = 8.7 Hz, <sup>3</sup> J <sub>2-H,3-H</sub> = 3.0 Hz, <sup>4</sup> J <sub>2-H,3-OH</sub> = 0.8 Hz, 1 H, 2-H), 4.33 (ddd, <sup>3</sup> J <sub>3-H,4-H</sub> = 4.4 Hz, <sup>3</sup> J <sub>3-H,3-OH</sub> = 4.0 Hz, <sup>3</sup> J <sub>3-H,2-H</sub> = 3.0 Hz, 1 H, 3-H).
---------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta$  = 175.5 (C-5), 147.2 (C-d'), 125.1 (C-c), 124.8 (C-a'), 121.3 (C-a), 119.2 (C-d), 109.8 (C-b), 81.1 (C-2), 70.6 (C-4), 68.7 (C-3), 64.9 (C-1).

**(2*S*,3*S*,4*R*,4*aS*)-2,3,4-Trihydroxy-2,3,4,4*a*-tetrahydro-1*H*-pyrido[2,1-*b*][1,3]benzothiazol-1-on**  
**(30)**



Verbindung **30**

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>S

[253.27]

$\gamma$ -Glucuronolacton (2.00 g, 11.4 mmol, 1.0 eq) wurde in Natriumhydrogenphosphatlösung (20 mL) bei 0 °C vorgelegt. Es wurde Natriumperodat (2.68 g, 12.5 mmol, 1.1 eq) hinzugegeben und zuerst 10 min bei 0 °C, dann weitere 30 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von Methanol (20 mL) fiel ein weißer Feststoff aus. Dieser wurde abtrennt, mit Methanol gewaschen und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in 200 mL H<sub>2</sub>O/Pyridin (10:1) aufgenommen, mit 2-Aminothiophenol (1.22 mL, 11.4 mmol, 1.0 eq) versetzt und fünf Tage bei RT gerührt.

Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das bräunliche Öl in Methanol (10 mL) gelöst. Es wurde mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und auf Kieselgel aufgezogen. Die Reinigung erfolgte flashchromatographisch an Kieselgel (EtOAc/MeOH 5:1). Das Produkt wurde als braunes Harz mit einer Ausbeute von 45% (1.30 mg, 5.13 mmol) erhalten.

Es konnte gezeigt werden, dass alternativ die Umsetzung des Thiazolidins **29(1*S*)** (50 mg, 0.20 mmol) in Wasser/Pyridin 10:1 (33 mL) nach 1 d bei RT ebenfalls zum bityklischen Thiazolidinlactam **30** mit einer Ausbeute von 76% (38 mg, 0.15 mmol) führte.

**DC:**  $R_f$  = 0.55 (EtOAc/MeOH 5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 600 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta$  = 8.06 (dd,  $^3J_{a-H,b-H}$  = 7.6 Hz,  $^4J_{a-H,c-H}$  = 1.3 Hz, 1 H, a-H), 7.30 (dd,  $^3J_{d-H,c-H}$  = 7.6 Hz,  $^4J_{d-H,b-H}$  = 1.3 Hz, 1 H, d-H), 7.08 (dt,  $^3J_{b-H,c-H}$  =  $^3J_{b-H,a-H}$  = 7.6 Hz,  $^4J_{b-H,d-H}$  = 1.3 Hz, 1 H, b-H), 7.04 (dt,  $^3J_{c-H,b-H}$  =  $^3J_{c-H,d-H}$  = 7.6 Hz,  $^4J_{c-H,a-H}$  = 1.3 Hz, 1 H, c-H), 5.96 (d,  $^3J_{8a-H,8-H}$  = 2.6 Hz, 1 H, 8a-H), 4.34 (d,  $^3J_{6-H,7-H}$  = 3.2 Hz, 1 H, 6-H), 4.14 (dd,



$^3J_{8-H,7-H} = 4.9 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{8-H,8a-H} = 2.6 \text{ Hz}$ , 1 H, 8-H), 4.12 (dd,  $^3J_{7-H,8-H} = 4.9 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{7-H,6-H} = 3.2 \text{ Hz}$ , 1 H, 7-H).

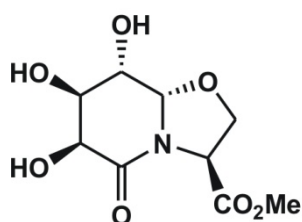
**$^{13}\text{C}$ -NMR:** 125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ :  $\delta = 170.1$  (C-5), 138.7 (C-d'), 129.2 (C-a'), 125.0 (C-d), 124.8 (C-c), 122.5 (C-b), 117.8 (C-a), 70.6 (C-7), 68.9 (C-8a), 67.9 (C-6) 66.0 (C-8).

**ESI-MS:**  $m/z = 276$  [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ], **HR:** ber.: 276.0301, gef.: 276.0299.

**IR:** KBr;  $\tilde{\nu} = 3385, 1656, 1576, 1469, 1350, 1378, 1324, 1280, 1123, 1109, 1058, 759, 740$ .

**Elementaranalyse:** ber.: C: 52.16, N: 5.53, H: 4.38,  
gef.: C: 50.5, N: 4.94, H: 4.74.

**(3S,6S,7S,8S,8aS)-Hexahydro-6,7,8-trihydroxy-5-oxo-2H-oxazolo[3,2-a]pyridin-3-carbonsäuremethylester (31)**



Verbindung **31**

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_7$

[247.20]

$\gamma$ -Glucuronolacton (10.0 g, 56.8 mmol) wurde in Natriumhydrogenphosphatlösung (100 mL) bei 0 °C vorgelegt. Es wurde Natriumperodat (13.4 g, 62.5 mmol, 1.1 eq) hinzugegeben und zuerst 10 min bei 0 °C, dann weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Methanol (100 mL) fiel ein weißer Feststoff aus. Der weiße Feststoff wurde abgesaugt, mit Methanol gewaschen und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in 220 mL  $\text{H}_2\text{O}$ /Pyridin (10:1) aufgenommen, mit L-Serinmethylester-Hydrochlorid (8.84 g, 56.8 mmol, 1.0 eq,) versetzt und 5 d bei RT gerührt.

Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt auf Kieselgel aufgezogen. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (EtOAc/MeOH 5:1). Das Produkt **31** wurde als gelber Schaum mit einer Ausbeute von 22% (3.12 g, 12.5 mmol) erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.30$  (EtOAc/MeOH 5:1).

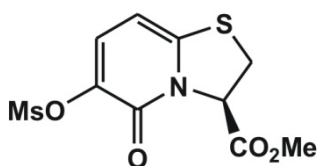
**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, DMSO<sub>d6</sub>: δ = 5.48-5.42 (m, 2 H, 8-OH, 6-OH), 5.38 (bs, 1 H, 7-OH), 5.03 (d, <sup>3</sup>J<sub>8a-H,8-H</sub> = 2.6 Hz, 1 H, 8a-H), 4.54 (dd, <sup>3</sup>J<sub>3-H,2-H<sup>proS</sup></sub> = 6.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3-H,2-H<sup>proR</sup></sub> = 8.0 Hz, 1 H, 3-H), 4.39 (pt, <sup>3</sup>J<sub>2-H<sup>proR</sup>,3-H</sub> = <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 8.6 Hz, 1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 4.01 (bs, 1 H, 8-H), 4.04-3.99 (m, 2 H, 6-H, 7-H), 3.84 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2-H<sup>proS</sup>,3-H</sub> = 6.3 Hz, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 8.6 Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 3.67 (s, 3 H, OMe).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO<sub>d6</sub>: δ = 170.4 (CO<sub>2</sub>Me), 167.9 (C-5), 87.1 (C-8a), 70.3 (C-6), 68.4 (C-2), 67.1 (C-7), 66.4 (C-8), 55.8 (C-3), 52.2 (OMe).

**ESI-MS:** *m/z* = 270 [M+Na<sup>+</sup>], **HR:** ber.: 270.0584, gef.: 270.0585.

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3323, 2955, 1736, 1639, 1437, 1350, 1210, 1181, 1107, 1186, 1057, 992, 916.

**(3R)-6-[(Methylsulfonyl)oxy]-5-oxo-2,3-dihydro-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyridin-3-carbonsäuremethylester (33)**



Verbindung **33**

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>6</sub>S<sub>2</sub>

[302.33]

Verbindung **27** (100 mg, 0.38 mmol) wurde in absolutem DCM/Pyridin (1:1, 6.00 mL) gelöst und die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt. MsCl (0.10 mL, 1.25 mmol, 3.3 eq) wurde langsam, unter starkem Rühren, hinzugegeben und die Reaktion ein 30 min bei 0 °C und dann 20 h bei RT gerührt. Im Anschluss wurde die Reaktionslösung auf Eis (10.0 mL) gegeben, mit NaCl (0.20 g) versetzt und die wässrige Phase mit DCM (3 x 25.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt **33** (92.0 mg, 0.30 mmol, 79%) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (EtOAc/Toluol 3:1) als beiger Feststoff erhalten.<sup>[95]</sup>

**DC:** *R<sub>f</sub>* = 0.42 (EtOAc/Toluol 3:1).

**Schmelzpunkt:** 116 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, DMSO<sub>d6</sub>: δ = 7.52 (d, <sup>3</sup>J<sub>7-H,8-H</sub> = 7.9 Hz, 1 H, 7-H), 6.35 (d, <sup>3</sup>J<sub>8-H,7-H</sub> = 7.9 Hz, 1 H, 8-H), 5.65 (dd, <sup>3</sup>J<sub>3-H,2-H<sup>proR</sup></sub> = 9.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3-H,2-H<sup>proS</sup></sub> = 2.1 Hz, 1 H, 3-H), 3.99 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2-H<sup>proR</sup>,3-H</sub> = 9.1 Hz, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 12.0 Hz,

1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 3.74 (s, 3 H, OMe), 3.53 (dd,  $^3J_{2\text{-H}^{\text{proS}},3\text{-H}} = 2.1$  Hz,  $^2J_{\text{gem}} = 12.0$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 3.40 (s, 3 H, Ms-CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  = 168.0 (CO<sub>2</sub>Me), 156.0 (C-5), 147.8 (C-8a), 134.8 (C-6), 133.7 (C-7), 97.9 (C-8), 63.0 (C-3), 53.0 (OMe), 39.0 (Ms-CH<sub>3</sub>), 31.7 (C-2).

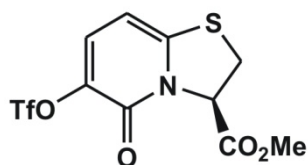
**ESI-MS:**  $m/z$  = 328 [M+Na<sup>+</sup>], **HR:** gef.: 327.9924, ber.: 327.9920.

**IR:** KBr;  $\tilde{\nu}$  = 3100, 2953, 1780, 1714, 1613, 1513, 1462, 1300, 1249.

**Drehwert:**  $[\alpha]_{589}^{24} = -298.8$ ,  $[\alpha]_{578}^{24} = -315.8$ ,  $[\alpha]_{546}^{24} = -374.4$ ,  $[\alpha]_{436}^{24} = -865.5$   
( $c = 1.00$  g/100 mL DCM).

**Elementaranalyse:** ber.: C: 39.34, N: 4.59, H: 3.63,  
gef.: C: 39.24, N: 4.39, H: 3.82.

**(3R)-5-oxo-6-[[[(Trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]-2,3-dihydro-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyridin-3-carbonsäuremethylester (34)**



Verbindung **34**

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>6</sub>S<sub>2</sub>

[359.30]

Verbindung **27** (2.50 g, 9.50 mmol) wurde in absolutem DCM/Pyridin (1:1, 30.0 mL) gelöst und die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt. Trifluormethansulfonsäureanhydrid (1.73 mL, 2.95 g, 10.5 mmol, 1.1 eq) wurde langsam hinzugegeben und 30 min bei 0 °C sowie 1.5 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eis gegeben (150 mL) und das Produkt mit EtOAc (1 x 300 mL, 2 x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Nach der Reinigung durch Flashchromatographie (EtOAc/Toluol 4:1,  $R_f = 0.72$ ) erhielt man das an Position 6 triflierte Produkt als leicht gelben Feststoff (2.63 g, 6.66 mmol, 70%).

Das an Position 6 triflierte Produkt (100 mg, 0.25 mmol) wurde in absolutem DCM/Pyridin (1:1, 6.00 mL) gelöst und die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt. MsCl (0.06 mL, 0.09 g, 3.3 eq) wurde langsam unter starkem Rühren hinzugegeben und die Reaktion eine weitere Stunde bei

0 °C und für 20 h bei RT gerührt. Im Anschluss wurde die Reaktionslösung auf Eis (10.0 mL) gegeben, mit NaCl (0.20 g) versetzt und die wässrige Phase mit DCM (3 x 25.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt **34** (48 mg, 0.28 mmol, 54%) wurde nach flashchromatographischer Reinigung (EtOAc/Toluol 1:3) als gelber Feststoff erhalten.<sup>[95]</sup>

**DC:**  $R_f = 0.65$  (EtOAc/Toluol 1:3).

**Schmelzpunkt:** 113 °C.

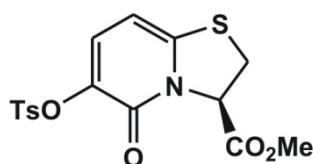
**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta = 7.79$  (d,  $^3J_{7-H,8-H} = 8.2$  Hz, 1 H, 7-H), 6.43 (d,  $^3J_{8-H,7-H} = 8.2$  Hz, 1 H, 8-H), 5.71 (dd,  $^3J_{3-H,2-H^{proR}} = 9.2$  Hz,  $^3J_{3-H,2-H^{proS}} = 2.0$  Hz, 1 H, 3-H), 4.03 (dd,  $^3J_{2-H^{proR},3-H} = 9.2$  Hz,  $^2J_{gem} = 12.0$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 3.74 (s, 3 H, OMe), 3.69 (dd,  $^3J_{2-H^{proS},3-H} = 2.0$  Hz,  $^2J_{gem} = 12.0$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta = 168.0$  (CO<sub>2</sub>Me), 155.1 (C-5), 150.0 (C-8a), 135.1 (C-6), 133.3 (C-7), 97.8 (C-8), 63.4 (C-3), 53.5 (OMe), 32.4 (C-2).

**ESI-MS:**  $m/z = 360$  [M+H]<sup>+</sup>, **HR:** , ber.: 359.9818, gef.: 359.9818.

**IR:** KBr;  $\tilde{\nu} = 3102, 2963, 1754, 1660, 1592, 1516, 1418, 1260, 1215, 1119$ .

**(3R)-5-oxo-6-[[Methansulfonyl]oxy]-2,3-dihydro-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyridin-3-carbonsäuremethylester (35)**



Verbindung **35**

C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub>S<sub>2</sub>

[381.42]

Verbindung **27** (1.50 g, 5.70 mmol, 1.0 eq) wurde in absolutem Pyridin (30 mL) gelöst und unter Eisbadkühlung mit Tosylchlorid (1.19 g, 6.27 mmol, 1.1 eq) und katalytischen Mengen DMAP versetzt und 16 h im Eisbad und weitere 6 h bei RT gerührt. Da die Reaktionskontrolle keine vollständige Umsetzung zeigte (EtOAc/MeOH 5:1,  $R_f = 0.81$ ) wurde Tosylchlorid (1.19 g, 6.27 mmol, 1.1 eq) nachgegeben und weitere 16 h bei RT gerührt. Obwohl die Umsetzung noch immer nicht vollständig war, wurde die Reaktionslösung auf Eis gegeben, die wässrige Phase 3 x mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und

das Rohprodukt vom Lösungsmittel befreit (980 mg, 2.35 mmol, 41%). Das Rohprodukt wurde in einem 1:1-Gemisch aus absoluten DCM und absoluten Pyridin gelöst und unter Eisbadkühlung mit MsCl (580  $\mu$ L, 7.09 mmol, 3.3 eq) versetzt und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 20 mL Eis beendet und die wässrige Phase 3 x mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/Toluol 1:1). Das Produkt **35** wurde mit einer Ausbeute von 79% in Form eines weißen Schaums erhalten (0.69 g, 1.81 mmol).

**DC:**  $R_f = 0.36$  (EtOAc/Toluol 1:1).

**Schmelzpunkt:** 59 °C.

**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ :  $\delta = 7.80$  (d,  $^3J_{ortho-H,para-H} = 8.4$  Hz, 1 H, *ortho*-H Arom.), 7.46 (d,  $^3J_{para-H,ortho-H} = 8.4$  Hz, 1 H, *para*-H Arom.), 7.27 (d,  $^3J_{7-H,8-H} = 7.6$  Hz, 1 H, 7-H), 6.26 (d,  $^3J_{8-H,7-H} = 7.6$  Hz, 1 H, 8-H), 5.53 (dd,  $^3J_{3-H,2-H^{proR}} = 8.9$  Hz,  $^3J_{3-H,2-H^{proS}} = 1.9$  Hz, 1 H, 3-H), 3.96 (dd,  $^3J_{2-H^{proR},3-H} = 8.9$  Hz,  $^2J_{gem} = 11.9$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 3.68 (s, 3 H, OMe), 3.62 (dd,  $^3J_{2-H^{proS},3-H} = 1.9$  Hz,  $^2J_{gem} = 11.9$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 2.42 (s, 3 H, Ts-CH<sub>3</sub>).

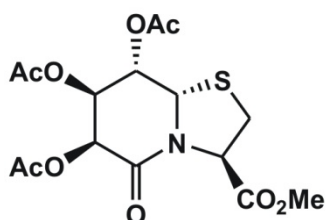
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ :  $\delta = 168.0$  (CO<sub>2</sub>Me), 155.5 (C-5), 148.0 (C-8a), 145.5 (C<sup>*q,ipso*</sup>-Arom.), 134.2 (C-6), 132.9 (C-7), 132.2 (C<sup>*q,para*</sup>-Arom.), 130.0 (2 x C<sup>*meta*</sup>-Arom.), 128.2 (2x C<sup>*ortho*</sup>-Arom.), 97.5 (C-8), 62.9 (C-3), 52.9 (OMe), 31.9 (C-2), 21.1 (Ts-CH<sub>3</sub>).

**ESI-MS:**  $m/z = 404$  [M+Na<sup>+</sup>], **HR:** ber.: 404.0233, gef.: 404.0233.

**IR:** KBr;  $\tilde{\nu} = 3300, 1754, 1668, 1595, 1524, 1437, 1370, 1350, 1208, 1171$ .

**Elementaranalyse:** ber.: C: 50.38, N:3.67, H: 3.96,  
gef.: C: 50.38, N: 3.25, H: 4.79.

**(3*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8*aS*)-6,7,8-Triacetoxy-hexahydro-5-oxo-2*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyridin-3-carbonsäure-methylester (36)**



Verbindung **36**

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>9</sub>S

[389.38]

Verbindung **27** (1.00 g, 3.80 mmol, 1.0 eq) wurde in absolutem Pyridin (10 mL) gelöst und mit Essigsäureanhydrid (7.20 mL, 76.0 mmol, 20 eq) und katalytischen Mengen DMAP versetzt. Nach 16 h bei RT wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet und die wässrige Phase 3x mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/Toluol 1:1). Das dreifach acetylierte Produkt **36** wurde mit einer Ausbeute von 45% erhalten (661 mg, 1.70 mmol).

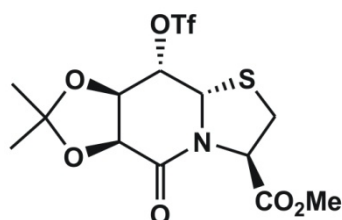
**DC:**  $R_f = 0.74$  (EtOAc/MeOH 5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta = 5.58$  (d,  $^3J_{6-H,7-H} = 3.8$  Hz, 1 H, 6-H), 5.49 (dd,  $^3J_{8-H,8a-H} = 2.7$  Hz,  $^3J_{8-H,7-H} = 4.9$  Hz, 1 H, 8-H), 5.46 (dd,  $^3J_{7-H,8-H} = 4.9$  Hz,  $^3J_{7-H,6-H} = 3.8$  Hz, 1 H, 7-H), 5.35 (d,  $^3J_{8a-H,8-H} = 2.7$  Hz, 1 H, 8a-H), 5.10 (dd,  $^3J_{3-H,2-H^{proS}} = 4.4$  Hz,  $^3J_{3-H,2-H^{proR}} = 7.7$  Hz, 1 H, 3-H), 3.71 (s, 3 H, OMe), 3.37 (dd,  $^3J_{2-H^{proR},3-H} = 7.7$  Hz,  $^2J_{gem} = 11.5$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 3.13 (dd,  $^3J_{2-H^{proS},3-H} = 4.4$  Hz,  $^2J_{gem} = 11.5$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 2.14 (s, 3 H, Ac-CH<sub>3</sub>), 2.11 (s, 3 H, Ac-CH<sub>3</sub>), 2.09 (s, 3 H, Ac-CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta = 169.7$  (CO<sub>2</sub>Me), 169.2 (CO<sup>Ac</sup>), 169.1 (CO<sup>Ac</sup>), 169.0 (CO<sup>Ac</sup>), 162.4 (C-5), 67.5 (C-7), 65.4 (C-6), 64.6 (C-8), 61.5 (C-8a), 60.0 (C-3), 52.6 (OMe), 31.0 (C-2), 20.6 (Ac-CH<sub>3</sub>), 20.4 (Ac-CH<sub>3</sub>), 20.3 (Ac-CH<sub>3</sub>).

**ESI-MS:**  $m/z = 412$  [M+Na<sup>+</sup>], **HR:** ber.: 412.0673, gef.: 412.0680.

**8a(S)H-(6S,7R)-O-Isopropyliden-5-oxo-(8S)-trifluormethansulfonyloxy-hexahydro-thiazolo-[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (37)**



Verbindung **37**

$C_{13}H_{16}F_3NO_8S_2$

[435.39]

Verbindung **20** (1.00 g, 3.30 mmol) wurde in absolutem Pyridin/DCM 1:2 (30 mL) gelöst und bei 0 °C mit DMAP (katalytisch) und Trifluormethansulfonsäureanhydrid (0.71 mL, 4.29 mmol, 1.3 eq) in 5 mL absolutem DCM versetzt. Anschließend rührte man 1.5 h bei 0 °C. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von H<sub>2</sub>O beendet, da bereits das Eliminierungsprodukt detektiert werden konnte, obwohl der Umsatz noch nicht vollständig war. Die wässrige Phase wurde 3 x mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (EtOAc/Toluol 1:1) erhielt man das Produkt **37** als beiges Harz mit 51% Ausbeute (727 mg, 1.67 mmol), ebenso wie 33% des Monoeliminierungsprodukts **38** (287 mg, 1.01 mmol).

Lässt man anstatt 1.5 h bei 0 °C nur 30 min bei 0 °C und 1 h bei RT rühren, erhöht sich zwar der Gesamtumsatz von 84% auf 98%, allerdings verschiebt sich das Produktverhältnis mit 42% Triflierungsprodukt **37** und 56% Monoeliminierungsprodukt **38** zu Ungunsten des gewünschten Produkts.

**DC:**  $R_f = 0.71$  (EtOAc/Toluol 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta = 5.46$  (dd,  $^3J_{3-H,2-H^{proR}} = 6.6$  Hz,  $^3J_{3-H,2-H^{proS}} = 1.5$  Hz, 1 H, 3-H), 5.42 (pt,  $^3J_{8-H,8a-H} = 1.4$  Hz,  $^3J_{8-H,7-H} = 1.9$  Hz, 1 H, 8-H), 5.28 (d,  $^3J_{8a-H,8-H} = 1.4$  Hz, 1 H, 8a-H), 4.77 (dd,  $^3J_{6-H,7-H} = 6.4$  Hz,  $^3J_{6-H,8-H} = 0.8$  Hz, 1 H, 6-H), 4.75 (dd,  $^3J_{7-H,6-H} = 6.4$  Hz,  $^3J_{7-H,8-H} = 1.9$  Hz, 1 H, 7-H), 3.70 (s, 3 H, OMe), 3.21 (dd,  $^3J_{2-H^{proS},3-H} = 1.5$  Hz,  $^2J_{gem} = 11.5$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 3.02 (dd,  $^3J_{2-H^{proR},3-H} = 6.6$  Hz,  $^2J_{gem} = 11.5$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 1.47 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 1.37 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

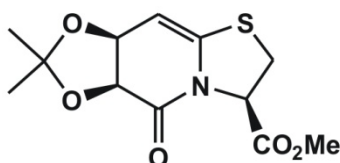
**<sup>13</sup>C-NMR:** 150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta = 169.1$  (CO<sub>2</sub>Me), 163.0 (C-5), 111.0 (C<sup>q, isopr.</sup>), 85.0 (C-8), 73.9 (C-7), 72.8 (C-6), 61.0 (C-3), 58.6 (C-8a), 52.7 (OMe), 30.3 (C-2), 25.7 (CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 24.0 (CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

**ESI-MS:**  $m/z = 458$   $[M+Na^+]$ , **HR:** ber.: 458.0162, gef.: 458.0174.

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3414, 2956, 1747, 1671, 1534, 1409, 1349, 1243, 1203, 1176, 1148, 1117, 1062, 1027, 999, 986, 928$ .

Auf Grund der Instabilität in Lösung wurde kein Drehwert bestimmt.

**(6*S*,7*S*)-*O*-Isopropyliden-5-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-5*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyridin-(3*R*)-carbonsäuremethylester (**38**)**



Verbindung **38**

$C_{12}H_{15}NO_5S$

[285.32]

Verbindung **37** (2.30 g, 5.28 mmol) wurde in DMF gelöst und bei RT mit Natriumazid (446 mg, 6.86 mmol, 1.3 eq) versetzt. Anschließend rührte man 2.5 h. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/Toluol 1:1). Das Produkt **38** wurde als beiges Pulver mit 97% erhalten (1.46 g, 5.12 mmol).

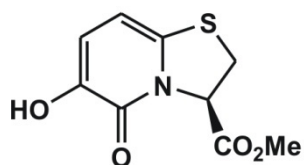
**DC:**  $R_f = 0.40$  (EtOAc/Toluol 1:1).

**$^1H$ -NMR:** 500 MHz,  $DMSO-d_6$ :  $\delta = 5.22$  (d,  $^3J_{8-H,7-H} = 5.2$  Hz, 1 H, 8-H) 5.20 (dd,  $^3J_{3-H,2-H^{proR}} = 7.6$  Hz,  $^3J_{3,2-H^{proS}} = 1.7$  Hz, 1 H, 3-H), 4.68 (dd,  $^3J_{7-H,8-H} = 5.2$  Hz,  $^3J_{7-H,6-H} = 6.6$  Hz, 1 H, 7-H), 4.66 (d,  $^3J_{6-H,7-H} = 6.6$  Hz, 1 H, 6-H), 3.68 (s, 3 H, OMe), 3.54 (dd,  $^3J_{2-H^{proR},3-H} = 7.6$  Hz,  $^2J_{gem} = 11.6$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 3.39 (dd,  $^3J_{2-H^{proS},3-H} = 1.7$  Hz,  $^2J_{gem} = 11.6$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 1.33 (s, 3 H,  $CH_3^t$ ), 1.28 (s, 3 H,  $CH_3^h$ ).

**$^{13}C$ -NMR:** 125 MHz,  $DMSO-d_6$ :  $\delta = 168.8$  ( $CO_2Me$ ), 166.1 (C-5), 140.3 (C-8a), 108.4 ( $C^{q,Isopr.}$ ), 90.8 (C-8), 72.1 (C-6), 71.3 (C-7), 59.9 (C-3), 52.6 (OMe), 30.4 (C-2), 27.2 ( $CH_3^h$ ), 25.9 ( $CH_3^t$ ).

**ESI-MS:**  $m/z = 308$   $[M+Na^+]$ , **HR:** ber.: 308.0563, gef.: 308.0570.



**(R)-3,5-Dihydro-6-hydroxy-5-oxo-2H-thiazolo[3,2-a]pyridin-3-carbonsäuremethylester (39)**Verbindung **39** $C_9H_9NO_4S$ 

[227.24]

Verbindung **38** (50 mg, 0.18 mmol) wurde in DCM gelöst, bei RT mit TFA (26  $\mu$ L, 7.43 mmol, 2.0 eq) versetzt und 3 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/Toluol 1:1). Man erhielt das Produkt **39** in Form farbloser nadelförmiger Kristalle mit 50% Ausbeute (20 mg, 0.09 mmol). Aus Methanol konnten Einkristalle für die Röntgenstrukturanalyse erhalten werden.

**DC:**  $R_f = 0.28$  (EtOAc/Toluol 1:1).

**Smp:** 127 °C

**$^1H$ -NMR:** 600 MHz,  $DMSO_{d6}$ :  $\delta = 9.05$  (s, 1 H, 6-OH), 6.70 (d,  $^3J_{7-H,8-H} = 7.7$  Hz, 1 H, 7-H), 6.09 (d,  $^3J_{8-H,7-H} = 7.7$  Hz, 1 H, 8-H), 5.55 (dd,  $^3J_{3-H,2-H^t} = 8.6$  Hz,  $^3J_{3-H,2-H^h} = 2.0$  Hz, 1 H, 3-H), 3.90 (dd,  $^3J_{2-H^t,3-H} = 8.6$  Hz,  $^2J_{gem} = 11.7$  Hz, 1 H, 2-H<sup>t</sup>), 3.71 (s, 3 H, OMe), 3.57 (dd,  $^3J_{2-H^h,3-H} = 2.0$  Hz,  $^2J_{gem} = 11.7$  Hz, 1 H, 2-H<sup>h</sup>).

**$^{13}C$ -NMR:** 125 MHz,  $DMSO_{d6}$ :  $\delta = 168.7$  (CO<sub>2</sub>Me), 157.2 (C-5), 143.5 (C-6), 134.6 (C-8a), 117.0 (C-7), 99.0 (C-8), 62.6 (C-3), 52.9 (OMe), 32.0 (C-2).

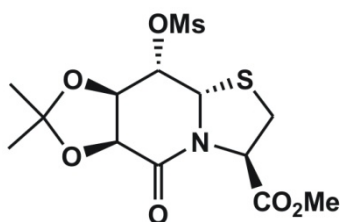
**ESI-MS:**  $m/z = 250$  [M+Na<sup>+</sup>], **HR:** ber.: 350.0144, gef.: 250.0147.

**IR:** KBr;  $\tilde{\nu} = 3222, 2973, 2917, 2848, 1743, 1632, 1594, 1536, 1262, 1208, 1179$ .

**Drehwert:**  $[\alpha]_{589}^{27} = -254.0$ ,  $[\alpha]_{578}^{27} = -266.8$ ,  $[\alpha]_{546}^{27} = -310.4$ ,  $[\alpha]_{436}^{27} = -619.0$   
(c = 1.00 g/100 mL MeOH).

**Elementaranalyse:** ber.: C: 47.57, N: 6.16, H: 3.99,  
gef.: C: 47.34, N: 6.07, H: 4.08.

**8a(S)H-(6S,7R)-O-Isopropyliden-5-oxo-(8S)-methansulfonyloxy-hexahydrothiazolo[3,2-a]-pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (40)**



Verbindung **40**

$C_{13}H_{19}NO_8S_2$

[381.42]

Der Alkohol **20** (600 mg, 1.97 mmol) wurde in absolutem Pyridin/DCM 1:1 gelöst und auf 0 °C gekühlt. Man versetzte mit DMAP (katalytisch),  $NEt_3$  (361  $\mu$ L, 2.57 mmol, 1.0 eq) und Mesylchlorid (199  $\mu$ L, 2.57 mmol, 1.0 eq) und ließ 1 h bei 0 °C und weitere 1 h bei RT rühren. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Wasser (10 mL) beendet und das Produkt mit DCM extrahiert (3 x je 10 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (EtOAc/Toluol 1:1) des Rohprodukts erhielt man das Produkt **40** als weißen Schaum in 93% Ausbeute (695 mg, 1.83 mmol).

**DC:**  $R_f = 0.43$  (EtOAc/Toluol 1:1).

**$^1H$ -NMR:** 600 MHz,  $DMSO_{d6}$ :  $\delta = 5.38$  (dd,  $^3J_{3-H,2-H^t} = 2.4$  Hz,  $^3J_{3-H,2-H^h} = 6.0$  Hz, 1 H, 3-H), 5.17 (d,  $^3J_{8a-H,8-H} = 1.6$  Hz, 1 H, 8a-H), 5.09 (dd,  $^3J_{8-H,8a-H} = 1.6$  Hz,  $^3J_{8-H,7-H} = 2.6$  Hz, 1 H, 8-H), 4.70 (dd,  $^3J_{7-H,8-H} = 2.6$  Hz,  $^3J_{7-H,6-H} = 6.5$  Hz, 1 H, 7-H), 4.67m (d,  $^3J_{6-H,7-H} = 6.5$  Hz, 1 H, 6-H), 3.69 (s, 3 H, OMe), 3.36 (s, 3 H, Ms-CH<sub>3</sub>), 3.16 (dd,  $^3J_{2-H^t,3-H} = 2.4$  Hz,  $^2J_{gem} = 11.5$  Hz, 1 H, 2-H<sup>t</sup>), 3.13 (dd,  $^3J_{2-H^h,3-H} = 6.0$  Hz,  $^2J_{gem} = 11.5$  Hz, 1 H, 2-H<sup>h</sup>), 1.45 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 1.34 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

**$^{13}C$ -NMR:** 150 MHz,  $DMSO_{d6}$ :  $\delta = 169.4$  (CO<sub>2</sub>Me), 163.8 (C-5), 110.5 (C<sup>q,Isopr.</sup>), 76.9 (C-8), 74.3 (C-7), 72.8 (C-6), 61.1 (C-3), 58.7 (C-8a), 52.7 (OMe), 37.4 (Ms-CH<sub>3</sub>), 30.4 (C-2), 25.9 (CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 24.1 (CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

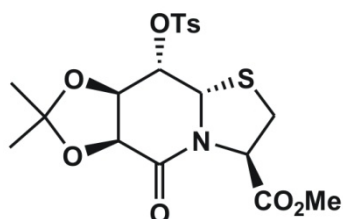
**ESI-MS:**  $m/z = 404$  [M+Na<sup>+</sup>], **HR:** ber.: 404.0444, gef.: 404.0451.

**IR:** KBr;  $\tilde{\nu} = 2982, 2956, 2937, 1745, 1665, 1363, 1342, 1285, 1217, 1175, 1150, 1073, 1051, 973, 943$ .

**Drehwert:**  $[\alpha]_{589}^{22} = -92.2$ ,  $[\alpha]_{578}^{22} = -96.5$ ,  $[\alpha]_{546}^{22} = -111.0$ ,  $[\alpha]_{436}^{22} = -203.8$ ,  
 $[\alpha]_{436}^{22} = -339.1$  ( $c = 1.00$  g/100 mL DCM).

**Elementaranalyse:** ber.: C: 40.94, N: 3.67, H: 5.02,  
 gef.: C: 39.97, N: 3.56, H: 5.28.

**8a(S)H-(6S,7R)-O-Isopropyliden-5-oxo-(8S)-paratoluolsulfonyloxyhexahydrothia-zolo-[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (41)**



Verbindung **41**

$C_{19}H_{23}NO_8S_2$

[457.52]

Der Alkohol **20** (1.00 mg, 3.30 mmol) wurde in absoluten Pyridin gelöst und unter Eisbadkühlung mit DMAP (katalytisch) und Tosylchlorid (1.26 g, 6.60 mmol, 2.0 eq) versetzt. Anschließend ließ man 30 min bei 0 °C und weitere 1 h bei RT rühren. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (EtOAc/Toluol 3:1) erhielt man das Produkt **41** als beigen Feststoff mit 83% Ausbeute (1.26 g, 2.75 mmol).

**DC:**  $R_f = 0.63$  (EtOAc/Toluol 3:1).

**$^1H$ -NMR:** 500 MHz,  $DMSO_{d6}$ :  $\delta = 7.86$  (dd,  $^3J_{ArH,ArH'} = 8.7$  Hz,  $^5J_{ArH,ArH'} = 8.7$  Hz, 1 H, ArH), 7.49 (dd,  $^3J_{ArH',ArH} = 8.7$  Hz,  $^5J_{ArH',ArH} = 8.7$  Hz, 1 H, ArH'), 5.30 (dd,  $^3J_{3-H,2-H^{proS}} = 1.8$  Hz,  $^3J_{3-H,2-H^{proR}} = 6.7$  Hz, 1 H, 3-H), 5.10 (d,  $^3J_{8a-H,8-H} = 1.5$  Hz, 1 H, 8a-H), 4.87 (dd,  $^3J_{8-H,8a-H} = 1.5$  Hz,  $^3J_{8-H,7-H} = 2.5$  Hz, 1 H, 8-H), 4.65 (d,  $^3J_{6-H,7-H} = 6.4$  Hz, 1 H, 6-H), 4.54 (dd,  $^3J_{7-H,8-H} = 2.5$  Hz,  $^3J_{7-H,6-H} = 6.4$  Hz, 1 H, 7-H), 3.65 (s, 3 H, OMe), 3.03 (dd,  $^3J_{2-H^{proS},3-H} = 1.9$  Hz,  $^2J_{gem} = 11.4$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 2.89 (dd,  $^3J_{2-H^{proR},3-H} = 6.7$  Hz,  $^2J_{gem} = 11.4$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 2.43 (s, 3 H, Ts-CH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 1.32 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

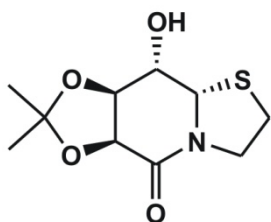
**$^{13}C$ -NMR:** 125 MHz,  $DMSO_{d6}$ :  $\delta = 169.2$  (CO<sub>2</sub>Me), 163.6 (C-5), 145.6 (C-13), 132.0 (C-10), 130.1 (2xAr'), 128.0 (2xAr), 110.6 (C<sup>q,Isopr.</sup>), 77.6 (C-8), 74.3 (C-7), 72.9 (C-6), 61.1 (C-3), 58.6 (C-8a), 52.6 (OMe), 30.3 (C-2), 25.8 (CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 24.1 (CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>), 21.1 (Ts-CH<sub>3</sub>).

**ESI-MS:**  $m/z = 480$  [ $M+Na^+$ ], **HR:** ber.: 480.0757, gef.: 480.0775.

**IR:** KBr;  $\tilde{\nu} = 3453, 2990, 2953, 1752, 1682, 1415, 1374, 1287, 1213, 1191, 1177, 1049, 868, 814$ .

**Drehwert:**  $[\alpha]_{589}^{22} = -99.9, [\alpha]_{578}^{22} = -104.7, [\alpha]_{546}^{22} = -119.8, [\alpha]_{436}^{22} = -215.5$   
( $c = 1.00$  g/100 mL MeOH).

**(6*S*,7*R*,8*S*,8*aS*)-Hexahydro-6,7-*O*-isopropyliden-8-hydroxythiazolo[3,2-*a*]pyridin-5-on (**42**)**



Verbindung **42**

$C_{10}H_{15}NO_4S$

[245.30]

Das Triol **28** (3.95 g, 19.5 mmol, 1.00 eq) wurde in DMF gelöst und mit 2,2-Dimethoxypropan (5.93 mL, 48.8 mmol, 2.50 eq), sowie einer katalytischen Menge *para*-Toluolsulfonsäure versetzt und 16 h bei 60°C gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und nach säulenchromatographischer Reinigung (EtOAc/Toluol = 10:1) des Rohprodukts konnten 82% des Acetonids **42** (3.88 g, 15.8 mmol) als hell beiger Feststoff isoliert werden.

**DC:**  $R_f = 0.44$  (EtOAc/Toluol = 10:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, DMSO- $d_6$ :  $\delta = 5.68$  (d,  $^3J_{8-OH,8-H} = 4.8$  Hz, 1 H, 8-OH), 4.88 (d,  $^3J_{8a-H,8-H} = 1.5$  Hz, 1 H, 8a-H), 4.40 (d,  $^3J_{6-H,7-H} = 7.0$  Hz, 1 H, 6-H), 4.37 (dd,  $^3J_{7-H,6-H} = 7.0$  Hz,  $^3J_{7-H,8-H} = 2.6$  Hz, 1 H, 7-H), 4.17 (ddd,  $^3J_{3-H^{proS},2-H^{proS}} = 4.5$  Hz,  $^3J_{3-H^{proS},2-H^{proR}} = 6.0$  Hz,  $^2J_{gem} = 11.7$  Hz, 1 H, 3-H<sup>proS</sup>), 3.82 (ddd,  $^3J_{8-H,8-OH} = 4.8$  Hz,  $^3J_{8-H,7-H} = 2.6$  Hz,  $^3J_{8-H,8a-H} = 1.5$  Hz, 1 H, 8-H), 3.37 (ddd,  $^3J_{3-H^{proR},2-H^{proS}} = 6.1$  Hz,  $^3J_{3-H^{proR},2-H^{proR}} = 8.1$  Hz,  $^2J_{gem} = 11.7$  Hz, 1 H, 3-H<sup>proR</sup>), 2.90 (ddd,  $^3J_{2-H^{proS},3-H^{proR}} = 6.1$  Hz,  $^3J_{2-H^{proS},3-H^{proS}} = 4.5$  Hz,  $^2J_{gem} = 10.8$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 2.86 (ddd,  $^3J_{2-H^{proR},3-H^{proR}} = 8.1$  Hz,  $^3J_{2-H^{proR},3-H^{proS}} = 6.0$  Hz,  $^2J_{gem} = 10.8$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 1.38 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 1.29 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

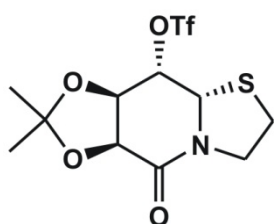
**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO- $d_6$ :  $\delta = 164.6$  (C-5), 109.2 (C<sup>q,Isopr.</sup>), 78.7 (C-7), 76.4 (C-6), 68.5 (C-8), 60.7 (C-8a), 49.4 (C-3), 27.4 (C-2), 25.8 (CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 23.5 (CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

**ESI-MS:**  $m/z = 268$   $[M+Na^+]$ , **HR:** ber.: 268.0614, gef.: 268.0618.

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3415, 3272, 2882, 2934, 1639, 1435, 1384, 1375, 1334, 1315, 1263, 1244, 1205, 1178, 1156, 1115, 1087, 1054, 1027, 966, 942, 919$ .

**Drehwert:**  $[\alpha]_{589}^{28} = -5.5$ ,  $[\alpha]_{578}^{28} = -5.9$ ,  $[\alpha]_{546}^{28} = -7.9$ ,  $[\alpha]_{436}^{28} = -24.4$   
( $c = 1.05$  g/100 mL MeOH).

**(6*S*,7*R*,8*S*,8*aS*)-Hexahydro-6,7-*O*-isopropyliden-8-trifluoromethansulonylthiazolo[3,2-*a*]pyridin-5-on (43)**



Verbindung **43**

$C_{11}H_{14}F_3NO_6S_2$

[377.36]

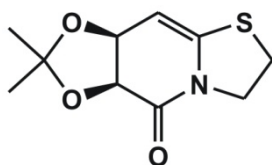
Das Acetonid **42** (5.64 g, 23.0 mmol, 1.0 eq) wurde in absolutem DCM/Pyridin 5:1 (50 mL) gelöst, bei 0 °C langsam mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (5.1 mL, 29.9 mmol, 1.3 eq) versetzt und die Mischung 90 min gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser beendet und die wässrige Phase 3 x mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und nach säulenchromatographischer Reinigung (EtOAc/Toluol 4:1) des Rohprodukts wurden 68% (5.90 g, 15.6 mmol) des gewünschten Produktes **43** als bräunlicher Feststoff erhalten. Zudem konnten 0.36 g (2.13 mmol, 9%) des bereits eliminierten Hydroxypyridinons **45** isoliert werden.

**DC:**  $R_f = 0.79$  (EtOAc/Toluol 4:1).

**$^1H$ -NMR:** 300 MHz,  $DMSO-d_6$ :  $\delta = 5.31$  (bs, 1 H, 8-H), 5.23 (d,  $^3J_{8a-H,8-H} = 1.4$  Hz, 1 H, 8a-H), 4.77-4.67 (m, 2 H, 6-H, 7-H), 4.30 (ddd,  $^3J_{3-H^t,2-H^t} = 3.3$  Hz,  $^3J_{3-H^t,2-H^h} = 6.1$  Hz,  $^2J_{gem} = 11.8$  Hz, 1 H, 3-H<sup>t</sup>), 3.42 (ddd,  $^3J_{3-H^h,2-H^t} = 5.9$  Hz,  $^3J_{3-H^h,2-H^h} = 9.2$  Hz,  $^2J_{gem} = 11.8$  Hz, 1 H, 3-H<sup>h</sup>), 3.42 (ddd,  $^3J_{2-H^t,3-H^t} = 3.3$  Hz,  $^3J_{2-H^t,3-H^h} = 5.9$  Hz,  $^2J_{gem} = 11.0$  Hz, 1 H, 2-H<sup>t</sup>), 2.76 (ddd,  $^3J_{2-H^h,3-H^t} = 6.1$  Hz,  $^3J_{2-H^h,3-H^h} = 9.2$  Hz,  $^2J_{gem} = 11.0$  Hz, 1 H, 2-H<sup>h</sup>), 1.46 (s, 3 H,  $CH_3^t$ ), 1.34 (s, 3 H,  $CH_3^h$ ).

Das Produkt **43** reagierte im NMR-Röhrchen weiter zum Monoeliminierungsprodukt **44** und zum Hydroxypyridinon **45**. Auf Grund dieser Instabilität erfolgte keine weitere Charakterisierung.

**(6S,7S)-O-Isopropyliden-2,3,6,7-tetrahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-5-on (44)**



Verbindung **44**

$C_{10}H_{13}NO_3S$

[227.28]

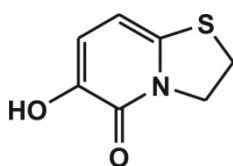
Das Monoeliminierungsprodukt **44** wurde in Spuren bei der Synthese des Triflats **43** isoliert. Auf Grund der geringen Stabilität erfolgte lediglich die folgende Charakterisierung.

**DC:**  $R_f = 0.53$  (EtOAc/Toluol 4:1).

**$^1H$ -NMR:** 300 MHz,  $DMSO_{d6}$ :  $\delta = 5.15$  (d,  $^3J_{8-H,7-H} = 5.2$  Hz, 1 H, 8-H), 4.70 (dd,  $^3J_{7-H,8-H} = 5.2$  Hz,  $^3J_{7-H,6-H} = 6.7$  Hz, 1 H, 7-H), 4.57 (d,  $^3J_{6-H,7-H} = 6.7$  Hz, 1 H, 6-H), 4.02 (ddd,  $^3J_{3-H^t,2-H^t} = 4.9$  Hz,  $^3J_{3-H^t,2-H^h} = 6.8$  Hz,  $^2J_{gem} = 11.8$  Hz, 1 H, 3-H<sup>t</sup>), 3.85 (ddd,  $^3J_{3-H^h,2-H^t} = 6.8$  Hz,  $^3J_{3-H^h,2-H^h} = 7.9$  Hz,  $^2J_{gem} = 11.8$  Hz, 1 H, 3-H<sup>h</sup>), 3.42 (ddd,  $^3J_{2-H^t,3-H^t} = 4.9$  Hz,  $^3J_{2-H^t,3-H^h} = 6.8$  Hz,  $^2J_{gem} = 11.0$  Hz, 1 H, 2-H<sup>t</sup>), 2.76 (ddd,  $^3J_{2-H^h,3-H^t} = 6.8$  Hz,  $^3J_{2-H^h,3-H^h} = 7.9$  Hz,  $^2J_{gem} = 11.0$  Hz, 1 H, 2-H<sup>h</sup>), 1.31 (s, 3 H,  $CH_3^t$ ), 1.27 (s, 3 H,  $CH_3^h$ ).

**ESI-MS:**  $m/z = 250$  [ $M+Na^+$ ], **HR:** gef.: 250.0508, ber.: 250.0508.

**2,3-Dihydro-6-hydroxythiazolo[3,2-a]pyridin-5-on (45)**



Verbindung **45**

$C_7H_7NO_2S$

[169.20]

Das Triflat **43** (5.90 g, 15.6 mmol) wurde in DMF (50 mL) gelöst und über Nacht auf 60 °C erwärmt. Die Reaktion wurde nach Ablauf der Zeit durch Zugabe von Wasser beendet, wobei ein hellbrauner Niederschlag auftrat. Es wurde DCM (50 mL) hinzugefügt und nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase 3 x mit je etwa 50 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Nach säulen-

chromatographischer Reinigung (EtOAc/Toluol 4:1) wurde das Hydroxypyridinon **45** mit einer Ausbeute von 85% (2.24 g, 13.3 mmol) in Form eines grauen Feststoff erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.65$  (EtOAc/MeOH 5:1).

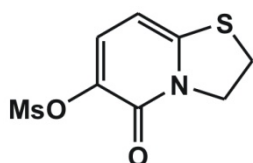
**$^1\text{H-NMR}$ :** 600 MHz,  $\text{DMSO}_{d6}$ :  $\delta = 6.65$  (d,  $^3J_{7\text{-H},8\text{-H}} = 7.7$  Hz, 1 H, 7-H), 6.06 (d,  $^3J_{8\text{-H},7\text{-H}} = 7.7$  Hz, 1 H, 8-H), 4.33 (t,  $^3J_{3\text{-H},2\text{-H}} = 7.3$  Hz, 2 H, 3-H), 3.46 (t,  $^3J_{2\text{-H},3\text{-H}} = 7.3$  Hz, 2 H, 2-H), OH nicht sichtbar.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 150 MHz,  $\text{DMSO}_{d6}$ :  $\delta = 157.1$  (C-5), 143.3 (C-6), 134.6 (C-8a), 116.1 (C-7), 98.6 (C-8), 50.7 (C-3), 28.7 (C-2).

**ESI-MS:**  $m/z = 192$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$ , **HR:** gef.: 192.0092, ber.: 192.0090.

**IR:** KBr;  $\tilde{\nu} = 3159, 1637, 1590, 1540, 1400, 1293, 1262, 1235, 1119, 1018$ .

### 3,5-Dihydro-5-oxo-2H-thiazolo[3,2-a]pyridin-6-yl-methansulfonat (**46**)



Verbindung **46**

$\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_4\text{S}_2$

[247.29]

Das Triol **28** (400 mg, 1.95 mmol) wurde in absolutem DCM/Pyridin 1:1 gelöst, bei RT mit DMAP (kat.) und  $\text{MsCl}$  (0.50 mL, 6.43 mmol, 3.3 eq) versetzt und 18 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Wasser beendet und 3 x mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Rohprodukt auf Kieselgur aufgebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung erhielt man das Produkt **46** in 64% Ausbeute (310 mg, 1.25 mmol) als gelblichen Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.60$  (EtOAc/MeOH 6:1).

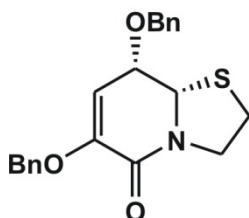
**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{DMSO}_{d6}$ :  $\delta = 7.43$  (d,  $^3J_{7\text{-H},8\text{-H}} = 8.1$  Hz, 1 H, 7-H), 6.29 (d,  $^3J_{8\text{-H},7\text{-H}} = 8.1$  Hz, 1 H, 8-H), 4.41 (t,  $^3J_{3\text{-H},2\text{-H}} = 7.5$  Hz, 2 H, 3-H), 3.56 (t,  $^3J_{2\text{-H},3\text{-H}} = 7.5$  Hz, 2 H, 2-H), 3.42 (s, 3 H, OMs).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 125 MHz,  $\text{DMSO}_{d6}$ :  $\delta = 156.1$  (C-5), 148.0 (C-6/8a), 134.7 (C-6/8a), 132.8 (C-7), 97.5 (C-8), 51.3 (C-3), 39.1 (OMs), 28.8 (C-2).

**ESI-MS:**  $m/z = 270$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$ , **HR:** gef.: 269.9870 ber.: 269.9865.

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3085, 3024, 2960, 2931, 1635, 1585, 1538, 1521, 1443, 1422, 1409, 1342, 1326, 1235, 1208, 1152, 1124, 1017, 985, 969, 951, 914.

**(8*S*,8*aS*)-6,8-bis(Benzyloxy)-2,3,8,8*a*-tetrahydrothiazolo[3,2-*a*]pyridin-5-on (**47**)**



Verbindung **47**

C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S

[367.46]

Das Triol **28** (1.70 g, 8.28 mmol) wurde in absolutem DMF (120 mL) gelöst und die Lösung im Eisbad gekühlt. Man versetzte zunächst mit Benzylbromid (3.94 mL, 33.1 mmol, 4.0 eq) und anschließend vorsichtig mit Natriumhydrid 60% in Mineralöl (1.66 g, 41.4 mmol, 5.0 eq). Nach einer halben Stunde im Eisbad ließ man die Reaktion auf RT erwärmen und rührte 16 h bei RT. Die Reaktion wurde unter Eisbadkühlung vorsichtig zunächst mit Eis und anschließend mit Wasser abgebrochen und die Reaktionslösung mit DCM verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase erneut mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Rohprodukt auf Kieselgur aufgebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Toluol/EtOAc 5:1 → 1:1) erhielt man das Produkt **47** (2.30 g, 6.25 mmol, 76%) als gelbes Öl.

**DC:**  $R_f$  = 0.42 (EtOAc/Toluol 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  = 7.41-7.28 (m, 10 H, H<sub>arom</sub>), 5.88 (d,  $^3J_{7-H,8-H}$  = 6.3 Hz, 1 H, 7-H), 5.11 (d,  $^3J_{8a-H,8-H}$  = 3.3 Hz, 1 H, 8a-H), 4.88 (s, 2 H, 6-OCH<sub>2</sub>Ph), 4.54 (s, 2 H, 8-OCH<sub>2</sub>Ph), 4.18 (dd,  $^3J_{8-H,7-H}$  = 6.3 Hz,  $^3J_{8-H,8a-H}$  = 3.3 Hz, 1 H, 8-H), 3.99-3.95 (m, 1 H, 3-H<sup>proR</sup>), 3.62-3.57 (m, 1 H, 3-H<sup>proS</sup>), 3.08-3.03 (m, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 2.98-3.01 (m, 1 H, 2-H<sup>proR</sup>).

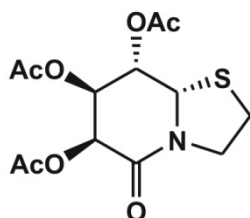
**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  = 157.2 (C-5), 149.4 (C-6), 138.5 (C<sup>q,8-OBn</sup>), 136.1 (C<sup>q,6-OBn</sup>), 128.4 (C<sup>Arom.</sup>), 128.2 (C<sup>Arom.</sup>), 128.0 (C<sup>Arom.</sup>), 127.9 (C<sup>Arom.</sup>), 127.4 (C<sup>Arom.</sup>), 127.3 (C<sup>Arom.</sup>), 104.1 (C-7), 69.8 (8-OCH<sub>2</sub>Ph), 69.4 (6-OCH<sub>2</sub>Ph), 68.5 (C-8), 64.2 (C-8a), 48.7 (C-3), 28.9 (C-2).

**ESI-MS:**  $m/z$  = 390 [M+Na<sup>+</sup>], HR: gef.: 390.1139, ber.: 390.1134.



**IR:** KBr;  $\tilde{\nu}$  = 3030, 2875, 1670, 1626, 1454, 1432, 1296, 1257, 1201, 1157, 1069, 1027, 776, 740, 698.

**(6*S*,7*R*,8*S*,8*aS*)-Hexahydro-6,7,8-triacetoxithiazolo[3,2-*a*]pyridin-5-on (**48**)**



Verbindung **48**

C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>7</sub>S

[331.34]

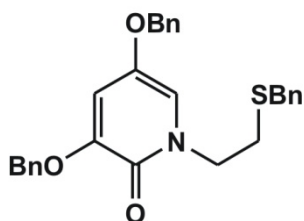
Verbindung **28** (1.00 g, 4.87 mmol, 1.0 eq) wurde in Pyridin (15 mL) gelöst und mit Essigsäureanhydrid (9.21 mL, 97.4 mmol, 20 eq) und katalytischen Mengen DMAP versetzt. Nach 2 h bei RT wurde die Reaktion durch Zugabe von Eis beendet und die wässrige Phase 3 x mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/Toluol 1:1). Das dreifach acetylierte Produkt **36** wurde mit einer Ausbeute von 73% erhalten (1.18 g, 3.56 mmol).

**DC:**  $R_f$  = 0.30 (EtOAc/Toluol 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta$  = 5.52 (d,  $^3J_{6-H,7-H}$  = 4.0 Hz, 1 H, 6-H), 5.46 (dd,  $^3J_{8-H,8a-H}$  = 2.7 Hz,  $^3J_{8-H,7-H}$  = 4.7 Hz, 1 H, 8-H), 5.41 (dd,  $^3J_{7-H,8-H}$  = 4.7 Hz,  $^3J_{7-H,6-H}$  = 4.0 Hz, 1 H, 7-H), 5.25 (d,  $^3J_{8a-H,8-H}$  = 2.7 Hz, 1 H, 8a-H), 4.06 (ddd,  $^3J_{3-H^{proR},2-H^t}$  = 5.7 Hz,  $^3J_{3-H^{proR},2-H^h}$  = 7.1 Hz,  $^2J_{gem}$  = 12.0 Hz, 1 H, 3-H<sup>proR</sup>), 3.41 (ddd,  $^3J_{3-H^{proS},2-H^t}$  = 7.2 Hz,  $^3J_{3-H^{proS},2-H^h}$  = 6.4 Hz,  $^2J_{gem}$  = 12.0 Hz, 1 H, 3-H<sup>proS</sup>), 3.05 (ddd,  $^3J_{2-H^t,3-H^{proR}}$  = 5.7 Hz,  $^3J_{2-H^t,3-H^{proS}}$  = 7.2 Hz,  $^2J_{gem}$  = 11.0 Hz, 1 H, 2-H<sup>t</sup>), 2.99 (ddd,  $^3J_{2-H^h,3-H^{proR}}$  = 7.1 Hz,  $^3J_{2-H^h,3-H^{proS}}$  = 6.4 Hz,  $^2J_{gem}$  = 11.0 Hz, 1 H, 2-H<sup>h</sup>), 2.13 (s, 3 H, 8-OAc-CH<sub>3</sub>), 2.10 (s, 3 H, 7-OAc-CH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3 H, 6-OAc-CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta$  = 169.3 (6-CO<sup>Ac</sup>), 169.2 (8-CO<sup>Ac</sup>), 169.0 (7-CO<sup>Ac</sup>), 161.7 (C-5), 67.3 (C-7), 65.4 (C-6), 64.4 (C-8), 61.2 (C-8a), 47.6 (C-3), 28.0 (C-2), 20.7 (7-OAc-CH<sub>3</sub>), 20.4 (8-OAc-CH<sub>3</sub>), 20.3 (6-OAc-CH<sub>3</sub>).

**ESI-MS:**  $m/z$  = 354 [M+Na<sup>+</sup>], **HR:** ber.: 354.0618, gef.: 354.0622.

**3,5-bis(Benzyloxy)-1-(2-(benzylthio)ethyl)pyridin-2(1H)-on (49)**Verbindung **49** $C_{28}H_{27}NO_3S$ 

[457.58]

Verbindung **28** (500 mg, 2.44 mmol) wurde in absolutem DMF (50 mL) unter Eisbadkühlung mit NaH (683 mg, 17.1 mol, 7.0 eq) und BnBr (1.50 mL, 12.2 mmol, 5.0 eq) versetzt und 1 h im Eisbad und weitere 3 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit EtOAc verdünnt und die Reaktion durch Zugabe von Eis beendet. Die wässrige Phase wurde 3 x mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Eine säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts ergab das Produkt **49** mit einer Ausbeute von 75% (8.36 g, 1.84 mmol).

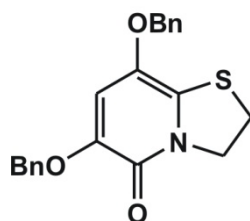
**HPLC:** **49**  $t_r$  = 16.96 min; **47**  $t_r$  = 14.02 min; 30%-100% Acetonitril in 15 min.

**DC:**  $R_f$  = 0.42 (EtOAc/Toluol 1:1).

**$^1H$ -NMR:** 500 MHz,  $DMSO_{d6}$ :  $\delta$  = 7.48-7.20 (m, 15 H, 3 x Ph-H), 7.04 (d,  $^4J_{9-H,7-H}$  = 2.8 Hz, 1 H, 9-H), 6.87 (d,  $^4J_{7-H,9-H}$  = 2.8 Hz, 1 H, 7-H), 5.03 (s, 2 H, 8-OCH<sub>2</sub>Ph), 4.88 (s, 2 H, 6-OCH<sub>2</sub>Ph), 4.03 (t,  $^3J_{3-H,2-H}$  = 7.1 Hz, 2 H, 3-H), 3.77 (s, 2 H, SCH<sub>2</sub>Ph), 2.71 (t,  $^3J_{2-H,3-H}$  = 7.1 Hz, 1 H, 2-H).

**$^{13}C$ -NMR:** 125 MHz,  $DMSO_{d6}$ :  $\delta$  = 154.7 (C-5), 147.9 (C-8), 139.9 (C-6), 138.4 (C<sup>q,SBn</sup>), 136.5, 136.2 (je C<sup>q,OBn</sup>), 128.9, 128.4, 128.3, 128.0, 127.9, 126.8 (C<sup>Arom.</sup>), 112.5 (C-9), 110.6 (C-7), 70.8 (6-OCH<sub>2</sub>Ph), 69.9 (8-OCH<sub>2</sub>Ph), 48.1 (C-3), 34.7 (SCH<sub>2</sub>Ph), 29.0 (C-2).

**ESI-MS:**  $m/z$  = 458 [M+H<sup>+</sup>], **HR:** ber.: 458.1784, gef.: 458.1793.

**6,8-bis(Benzyloxy)-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyridin-5-on (50)**Verbindung **50**C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S

[365.45]

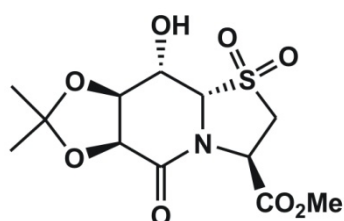
Verbindung **47** (2.21 g, 6.01 mmol) wurde in Toluol mit aktiviertem Braunstein (10.5 g, 0.12 mol, 20 eq) versetzt und 3 h refluxiert. Der Braunstein wurde über Kieselgur abfiltriert, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und so mit 73% Ausbeute das Oxidationsprodukt **50** erhalten (1.61 g, 4.41 mmol).

**HPLC:** **50**  $t_r$  = 11.76 min; **47**  $t_r$  = 12.53 min; 40%-100% Acetonitril in 15 min.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta$  = 7.47-7.28 (m, 10 H, 2 x Ph-H), 7.14 (s, 1 H, 7-H), 5.02 (s, 2 H, 6-OCH<sub>2</sub>Ph), 4.94 (s, 2 H, 8-OCH<sub>2</sub>Ph), 4.31 (t, <sup>3</sup> $J_{3-H,2-H}$  = 7.6 Hz, 2 H, 3-H), 3.41 (t, <sup>3</sup> $J_{2-H,3-H}$  = 7.6 Hz, 1 H, 2-H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta$  = 154.6 (C-5), 144.6 (C-6), 136.7 (C<sup>q,8</sup>-OBn), 136.5 (C<sup>q,6</sup>-OBn), 133.2 (C-8), 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9 (C<sup>Arom</sup>), 126.3 (C-8a), 113.4 (C-7), 73.7 (8-OCH<sub>2</sub>Ph), 70.4 (6-OCH<sub>2</sub>Ph), 51.2 (C-3), 28.3 (C-2).

**ESI-MS:**  $m/z$  = 366 [M+H<sup>+</sup>], **HR:** ber.: 366.1158, gef.: 366.1158.

**8a(S)H-8(S)-Hydroxy-(6S,7R)-O-isopropyliden-5oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäure-methylester-1,1-dioxid (51)**Verbindung **51**C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>8</sub>S

[335.33]

Verbindung **20** (2.00 g, 6.59 mmol) wurde in EtOAc gelöst, mit *m*CPBA (6.04 g, 24.5 mmol, 3.7 eq) versetzt und 18 h bei RT gerührt. Im Anschluss wurde mit NEt<sub>3</sub> neutralisiert und die Reaktionsmischung mit zweimal mit NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (c = 1 mol/L) gewaschen. Nach Trocknen über

Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels erhielt man das Produkt **51** als weißen Feststoff mit einer Ausbeute von 85% (1.88 g, 5.60 mmol).

**DC:**  $R_f = 0.56$  (EtOAc/Toluol 4:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{DMSO}_{d6}$ :  $\delta = 6.32$  (d,  $^3J_{8\text{-OH},8\text{-H}} = 5.1$  Hz, 1 H, 8-OH), 5.56 (dd,  $^3J_{3\text{-H},2\text{-H}^{\text{proS}}} = 1.3$  Hz,  $^3J_{3\text{-H},2\text{-H}^{\text{proR}}} = 8.8$  Hz, 1 H, 3-H), 4.64 (d,  $^3J_{6\text{-H},7\text{-H}} = 6.8$  Hz, 1 H, 6-H), 4.39 (dd,  $^3J_{7\text{-H},6\text{-H}} = 6.8$  Hz,  $^3J_{7\text{-H},8\text{-H}} = 2.8$  Hz, 7-H), 4.37 (bs, 1 H, 8a-H), 4.22 (ddd,  $^3J_{8\text{-H},8\text{-OH}} = 5.1$  Hz,  $^3J_{8\text{-H},7\text{-H}} = 2.8$  Hz,  $^3J_{8\text{-H},8a\text{-H}} = 1.3$  Hz, 1 H, 8-H), 3.87 (dd,  $^3J_{2\text{-H}^{\text{proS}},3\text{-H}} = 1.3$  Hz,  $^2J_{\text{gem}} = 13.2$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 3.70 (s, 3 H, OMe), 3.87 (dd,  $^3J_{2\text{-H}^{\text{proS}},3\text{-H}} = 1.3$  Hz,  $^2J_{\text{gem}} = 13.2$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 3.32 (dd,  $^3J_{2\text{-H}^{\text{proR}},3\text{-H}} = 8.8$  Hz,  $^2J_{\text{gem}} = 13.2$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 1.43 (s, 3 H,  $\text{CH}_3^{\text{proS}}$ ), 1.33 (s, 3 H,  $\text{CH}_3^{\text{proR}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 125 MHz,  $\text{DMSO}_{d6}$ :  $\delta = 168.1$  ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 165.4 (C-5), 110.3 ( $\text{C}^{q,\text{isopr.}}$ ), 75.5 (C-7), 73.8 (C-6), 70.0 (C-8a), 65.0 (C-8), 52.9 (OMe), 52.8 (C-3), 50.1 (C-2), 25.9 ( $\text{CH}_3^{\text{proS}}$ ), 23.8 ( $\text{CH}_3^{\text{proR}}$ ).

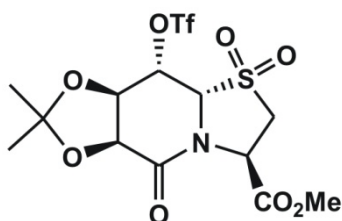
**ESI-MS:**  $m/z = 358$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ], **HR:** ber.: 358.0567, gef.: 358.0564.

**IR:** KBr;  $\tilde{\nu} = 3230, 2965, 2935, 1758, 1666, 1443, 1334, 1262, 1229, 1181, 1142, 1123, 1086, 1064, 1038$ .

**Drehwert:**  $[\alpha]_{589}^{25} = -12.5$ ,  $[\alpha]_{578}^{25} = -13.4$ ,  $[\alpha]_{546}^{25} = -16.5$ ,  $[\alpha]_{436}^{25} = -40.8$   
( $c = 1.10$  g/100 mL MeOH).

**Elementaranalyse:** ber.: C: 42.98, N: 4.18, H: 5.11,  
gef.: C: 42.01, N: 3.84, H: 5.11.

**8a(S)H-(6S,7R)-O-Isopropyliden-5-oxo-(8S)-trifluormethansulfonyloxy-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäure-methylester-1,1-dioxid (**52**)**



Verbindung **52**

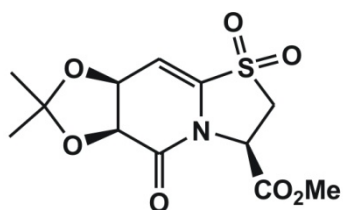
$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_{10}\text{S}_2$

[277.25]

Das Triflat **52** wurde in Spuren (3%) bei der Synthese des Monoeliminierungsprodukts **53** (90%) isoliert. Auf Grund der geringen Stabilität erfolgte lediglich die folgende Charakterisierung.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, DMSO<sub>d6</sub>: δ = 5.90 (dd, <sup>3</sup>J<sub>8-H,7-H</sub> = 3.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>8-H,8a-H</sub> = 1.8 Hz, 1 H, 8-H), 5.77 (dd, <sup>3</sup>J<sub>3-H,2-H<sup>t</sup></sub> = 2.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3-H,2-H<sup>h</sup></sub> = 8.9 Hz, 1 H, 3-H), 4.82 (d, <sup>3</sup>J<sub>8a-H,8-H</sub> = 1.8 Hz, 1 H, 8a-H), 4.77 (d, <sup>3</sup>J<sub>6-H,7-H</sub> = 6.3 Hz, 1 H, 6-H), 4.70 (dd, <sup>3</sup>J<sub>7-H,6-H</sub> = 6.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>7-H,8-H</sub> = 3.0 Hz, 7-H), 4.02 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2-H<sup>t</sup>,3-H</sub> = 2.2 Hz, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 13.8 Hz, 1 H, 2-H<sup>t</sup>), 3.46 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2-H<sup>h</sup>,3-H</sub> = 8.9 Hz, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 13.8 Hz, 1 H, 2-H<sup>h</sup>), 3.73 (s, 3 H, OMe), 1.48 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>t</sup>), 1.36 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>h</sup>).

**(6S,7S)-O-isopropyliden-5-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-thiazolo[3,2-a]pyridine-(3R)-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (**53**)**



Verbindung **53**

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>7</sub>S

[317.32]

Der Alkohol **51** (1.50 g, 4.47 mmol) wurde in absolutem DCM/Pyridin 2:1 gelöst (90 mL), mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (0.90 mL, 4.92 mmol, 1.1 eq) versetzt und 1.5 h bei 0 °C gerührt. Da die Reaktionskontrolle keinen vollständigen Umsatz zeigte, wurde mit weiterem Trifluormethansulfonsäureanhydrid (1.80 mL, 9.83 mmol, 2.2 eq) versetzt und 1.5 h bei 0 °C sowie weitere 16 h bei RT gerührt. Im Anschluss wurde die Reaktion durch die Zugabe von Wasser beendet und die organische Phase 2 x mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/Toluol 4:1). Man erhielt das Produkt **53** mit einer Ausbeute von 90% (1.27 g, 4.01 mmol).

Der Alkohol **51** (1.01 g, 3.01 mmol) wurde in absolutem Pyridin gelöst (35 mL), mit MsCl (0.51 mL, 6.63 mmol, 2.2 eq) versetzt und 18 h bei 60 °C gerührt. Im Anschluss wurde die Reaktion durch die Zugabe von Wasser beendet und die wässrige Phase 3 x mit DCM extrahiert (je 20 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/Toluol 4:1). Man erhielt das Produkt **53** als weißen Feststoff mit einer Ausbeute von 77% (0.74 g, 2.32 mmol).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.60 (EtOAc/Toluol 4:1).

**Schmelzpunkt:** 170 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, DMSO<sub>d6</sub>: δ = 6.07 (d, <sup>3</sup>J<sub>8-H,7-H</sub> = 5.0 Hz, 1 H, 8-H), 5.31 (dd, <sup>3</sup>J<sub>3-H,2-H<sup>proS</sup></sub> = 1.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3-H,2-H<sup>proR</sup></sub> = 9.2 Hz, 1 H, 3-H), 4.94 (dd, <sup>3</sup>J<sub>7-H,6-H</sub> = 6.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>7-H,8-H</sub> = 5.0 Hz, 7-H), 4.77 (d, <sup>3</sup>J<sub>6-H,7-H</sub> = 6.8 Hz, 1 H, 6-H), 4.06 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2-H<sup>proS</sup>,3-H</sub> = 1.9 Hz, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 13.8 Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 3.83 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2-H<sup>proR</sup>,3-H</sub> = 9.2 Hz, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 13.8 Hz, 1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 3.70 (s, 3 H, OMe), 1.38 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>), 1.31 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO<sub>d6</sub>: δ = 167.2 (CO<sub>2</sub>Me), 165.3 (C-5), 138.4 (C-8a), 109.2 (C<sup>q,Isopr.</sup>), 98.2 (C-8), 73.2 (C-6), 70.5 (C-7), 53.0 (OMe), 51.9 (C-3), 49.7 (C-2), 26.9 (CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 25.6 (CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

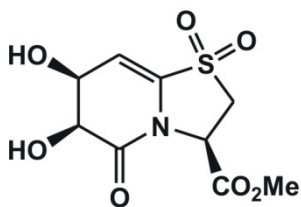
**ESI-MS:** *m/z* = 340 [M+Na<sup>+</sup>], **HR:** ber.: 340.0461, gef.: 340.0459.

**IR:** KBr;  $\tilde{\nu}$  = 3032, 2988, 2964, 1752, 1710, 1402, 1370, 1335, 1282, 1262, 1225, 1151, 1106, 1062, 1031.

**Drehwert:**  $[\alpha]_{589}^{25} = -15.5$ ,  $[\alpha]_{578}^{25} = -15.4$ ,  $[\alpha]_{546}^{25} = -14.8$ ,  $[\alpha]_{436}^{25} = -12.3$ ,  
(*c* = 1.00 g/100 mL MeOH).

**Elementaranalyse:** ber.: C: 45.42, N: 4.41, H: 4.76,  
gef.: C: 44.73, N: 3.96, H: 4.66.

**(6*S*,7*S*)-Dihydroxy-5-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-5*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyridine-(3*R*)-carbonsäure-methylester-1,1-dioxid (54)**



Verbindung **54**

C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>7</sub>S

[277.25]

Das Monoeliminierungsprodukt **53** (150 mg, 0.47 mmol, 1.0 eq) wurde in DCM (12 mL) gelöst, mit TFA (69.0 µL, 0.94 mmol, 2.0 eq) versetzt und 1 d bei RT gerührt. Da der Umsatz nicht vollständig war, wurden mit weiterer TFA versetzt (69.0 µL, 0.94 mmol, 2.0 eq) und 1 d bei RT gerührt. Die trübe Lösung wurde filtriert und der weiße Rückstand am HV getrocknet. Das Filtrat

wurde gekühlt, der ausfallende weiße Feststoff abfiltriert und ebenfalls am HV getrocknet. Es wurden insgesamt 64 % (84.0 mg, 0.31 mmol) des Diols **54** erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.46$  (EtOAc/Toluol 4:1).

**Schmelzpunkt:** 187 °C.

**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ :  $\delta = 5.98$  (d,  $^3J_{8\text{-H},7\text{-H}} = 6.1$  Hz, 1 H, 8-H), 5.74 (br s, 1 H, 6-OH), 5.49 (br s, 1 H, 7-OH), 5.17 (dd,  $^3J_{3\text{-H},2\text{-H}^{\text{proR}}} = 3.0$  Hz,  $^3J_{3\text{-H},2\text{-H}^{\text{proS}}} = 8.4$  Hz, 1 H, 3-H), 4.36 (dd,  $^3J_{7\text{-H},6\text{-H}} = 4.6$  Hz,  $^3J_{7\text{-H},8\text{-H}} = 6.1$  Hz, 1 H, 7-H), 4.24 (d,  $^3J_{6\text{-H},7\text{-H}} = 4.6$  Hz, 1 H, 6-H), 3.91 (dd,  $^3J_{2\text{-H}^{\text{proR}},3\text{-H}} = 3.0$  Hz,  $^2J_{\text{gem}} = 13.8$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 3.87 (dd,  $^3J_{2\text{-H}^{\text{proS}},3\text{-H}} = 8.4$  Hz,  $^2J_{\text{gem}} = 13.8$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 3.69 (s, 3 H, OMe).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 125 MHz,  $\text{DMSO}$ :  $\delta = 169.2$  (C-5), 167.7 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 138.0 (C-8a), 102.4 (C-8), 71.4 (C-6), 64.7 (C-7), 52.9 (OMe), 51.9 (C-3), 50.4 (C-2).

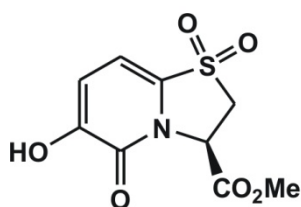
**ESI-MS:**  $m/z = 300.0$  [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ], **HR:** ber.: 300.0148, gef.: 300.0148.

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3466, 3345, 1739, 1704, 1353, 1326, 1301, 1258, 1242, 1221, 1203, 1184, 1158, 1129, 1036$ .

**Elementaranalyse:** ber.: C: 38.99, N: 5.05, H: 4.00,  
gef.: C: 38.68, N: 4.83, H: 3.89.

Die Messung des Drehwertes entfiel auf Grund der geringen Löslichkeit.

**(R)-3,5-Dihydro-6-hydroxy-5-oxo-2H-thiazolo[3,2-a]pyridin-3-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (55)**



Verbindung **55**

$\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_6\text{S}$

[259.24]

Verbindung **53** (600 mg, 1.89 mmol) wurde in DCM (6 mL) gelöst, bei RT mit TFA (552  $\mu\text{L}$ , 7.17 mmol, 3.8 eq) versetzt und 4 d gerührt. Die Lösung wurde am Rotationsverdampfer eingengt und zur Kristallisation ruhen gelassen. Das Produkt **55** wurde abgetrennt, mit Pentan

gewaschen und so mit einer Ausbeute von 83% (406 mg, 1.57 mmol) isoliert. Aus Methanol konnten geeignete Einkristalle für die Röntgenstrukturanalyse erhalten werden.

**Smp:** 193 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, DMSO<sub>d6</sub>: δ = 10.62 (s, 1 H, 6-OH), 6.92 (d, <sup>3</sup>J<sub>7-H,8-H</sub> = 7.4 Hz, 1 H, 7-H), 6.90 (d, <sup>3</sup>J<sub>8-H,7-H</sub> = 7.4 Hz, 1 H, 8-H), 5.62 (dd, <sup>3</sup>J<sub>3-H,2-H<sup>t</sup></sub> = 2.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3-H,2-H<sup>h</sup></sub> = 9.3 Hz, 1 H, 3-H), 4.21 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2-H<sup>t</sup>,3-H</sub> = 2.0 Hz, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 13.9 Hz, 1 H, 2-H<sup>t</sup>), 4.31 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2-H<sup>h</sup>,3-H</sub> = 9.3 Hz, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 13.9 Hz, 1 H, 2-H<sup>h</sup>), 3.74 (s, 3 H, OMe).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO<sub>d6</sub>: δ = 167.0 (CO<sub>2</sub>Me), 154.9 (C-5), 151.2 (C-6), 131.7 (C-8a), 114.7 (C-7), 102.4 (C-8), 53.8 (C-3), 53.3 (OMe), 50.9 (C-2).

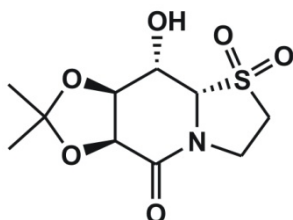
**ESI-MS:** *m/z* = 282 [M+Na<sup>+</sup>], **HR:** ber.: 282.0043, gef.: 282.0042.

**IR:** KBr;  $\tilde{\nu}$  = 3207, 3020, 2991, 2944, 1757, 1652, 1585, 1335, 1299, 1240, 1217, 1199, 1181, 1155, 1126.

**Drehwert:**  $[\alpha]_{589}^{27} = -254.0$ ,  $[\alpha]_{578}^{27} = -266.8$ ,  $[\alpha]_{546}^{27} = -310.4$ ,  $[\alpha]_{436}^{27} = -619.0$   
(c = 0.500 g/100 mL MeOH).

**Elementaranalyse:** ber.: C: 41.70, N: 5.40, H: 3.50,  
gef.: C: 41.44, N: 5.30, H: 3.33.

**(6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-Hexahydro-6,7-*O*-isopropyliden-8-hydroxythiazolo[3,2-*a*]pyridin-5-on-1,1-dioxid (56)**



Verbindung **56**

C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub>S

[277.29]

Verbindung **42** (567 mg, 2.31 mmol, 1.0 eq) wurde in DCM gelöst, mit *m*CPBA (2.25 g, 9.17 mmol, 4.0 eq) versetzt und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser versetzt, die organische Phase 2 x mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und das



Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Sulfon **56** wurde mit einer Ausbeute von 83% erhalten (529 mg, 1.91 mmol).

**DC:**  $R_f = 0.37$  (EtOAc/Toluol 4:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{DMSO}_{d6}$ :  $\delta = 6.22$  (d,  $^3J_{8\text{-OH},8\text{-H}} = 4.8$  Hz, 1 H, 8-OH), 4.59 (d,  $^3J_{6\text{-H},7\text{-H}} = 7.0$  Hz, 1 H, 6-H), 4.52 (ddd,  $^3J_{2\text{-H}^t,3\text{-H}^t} = 1.8$  Hz,  $^3J_{2\text{-H}^t,3\text{-H}^h} = 7.9$  Hz,  $^2J_{\text{gem}} = 12.7$  Hz, 1 H, 2-H<sup>t</sup>), 4.34 (dd,  $^3J_{7\text{-H},6\text{-H}} = 7.0$  Hz,  $^3J_{7\text{-H},8\text{-H}} = 2.5$  Hz, 1 H, 7-H), 4.35 (s, 1 H, 8a-H), 4.15-4.09 (m, 1 H, 8-H), 3.58 (ddd,  $^3J_{3\text{-H}^t,2\text{-H}^t} = 1.8$  Hz,  $^3J_{3\text{-H}^t,2\text{-H}^h} = 5.6$  Hz,  $^2J_{\text{gem}} = 12.5$  Hz, 1 H, 3-H<sup>t</sup>), 3.71 (ddd,  $^3J_{2\text{-H}^h,3\text{-H}^t} = 5.6$  Hz,  $^3J_{2\text{-H}^h,3\text{-H}^h} = 11.9$  Hz,  $^2J_{\text{gem}} = 12.7$  Hz, 1 H, 2-H<sup>h</sup>), 2.95 (ddd,  $^3J_{3\text{-H}^h,2\text{-H}^t} = 7.9$  Hz,  $^3J_{3\text{-H}^h,2\text{-H}^h} = 11.9$  Hz,  $^2J_{\text{gem}} = 12.5$  Hz, 1 H, 3-H<sup>h</sup>), 1.41 (s, 3 H,  $\text{CH}_3^{\text{proS}}$ ), 1.31 (s, 3 H,  $\text{CH}_3^{\text{proR}}$ ).

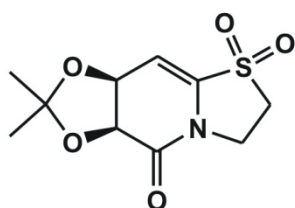
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 125 MHz,  $\text{DMSO}_{d6}$ :  $\delta = 165.3$  (C-5), 110.0 ( $\text{C}^{q,\text{isopr.}}$ ), 75.6 (C-7), 74.0 (C-6), 69.6 (C-8a), 65.4 (C-8), 47.2 (C-3), 40.1 (C-2), 25.5 ( $\text{CH}_3^{\text{proS}}$ ), 23.3 ( $\text{CH}_3^{\text{proR}}$ ).

**ESI-MS:**  $m/z = 300$  [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ], **HR:** ber.: 300.0512, gef.: 300.0511.

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3325, 2985, 2947, 2916, 1636, 1435, 1403, 1385, 1376, 1319, 1262, 1212, 1156, 1130, 1076, 1031, 1001, 967, 950, 927$ .

**Drehwert:**  $[\alpha]_{589}^{27} = 73.7$ ,  $[\alpha]_{578}^{27} = 76.7$ ,  $[\alpha]_{546}^{27} = 86.1$ ,  $[\alpha]_{436}^{27} = 134.7$   
( $c = 0.900$  g/100 mL MeOH).

**(6S,7S)-O-Isopropyliden-2,3,6,7-tetrahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-5-on (57)**



Verbindung **57**

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{S}$

[259.28]

Verbindung **56** (200 mg, 0.72 mmol) wurde in absolutem Pyridin (6 mL) gelöst und unter Eisbadkühlung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (155  $\mu\text{L}$ , 0.94 mmol, 1.3 eq) versetzt. Nach 2 h wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet und die wässrige Phase 3 x mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet

und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/Toluol 4:1). Das Monoeliminierungsprodukt **57** ließ sich so mit einer Ausbeute von 86% (161 mg, 0.62 mmol) erhalten. Aus Methanol konnten geeignete Einkristalle für die Röntgenstrukturanalyse erhalten werden.

**DC:**  $R_f = 0.68$  (EtOAc/Toluol 4:1).

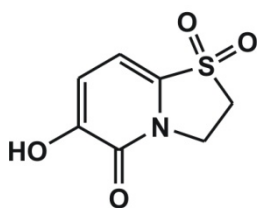
**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ :  $\delta = 5.92$  (d,  $^3J_{8\text{-H},7\text{-H}} = 4.4$  Hz, 1 H, 8-H), 4.99 (dd,  $^3J_{7\text{-H},6\text{-H}} = 6.8$  Hz,  $^3J_{7\text{-H},8\text{-H}} = 4.4$  Hz, 1 H, 7-H), 4.68 (d,  $^3J_{6\text{-H},7\text{-H}} = 6.8$  Hz, 1 H, 6-H), 3.97 (ddd,  $^3J_{3\text{-H}^t,2\text{-H}^t} = 7.3$  Hz,  $^3J_{3\text{-H}^t,2\text{-H}^h} = 6.5$  Hz,  $^2J_{\text{gem}} = 12.1$  Hz, 1 H, 3-H<sup>t</sup>), 3.92 (ddd,  $^3J_{3\text{-H}^h,2\text{-H}^t} = 6.0$  Hz,  $^3J_{3\text{-H}^h,2\text{-H}^h} = 7.4$  Hz,  $^2J_{\text{gem}} = 12.1$  Hz, 1 H, 3-H<sup>h</sup>), 3.72 (ddd,  $^3J_{2\text{-H}^t,3\text{-H}^t} = 7.3$  Hz,  $^3J_{2\text{-H}^t,3\text{-H}^h} = 6.0$  Hz,  $^2J_{\text{gem}} = 13.4$  Hz, 1 H, 2-H<sup>t</sup>), 2.95 (ddd,  $^3J_{2\text{-H}^h,3\text{-H}^t} = 6.5$  Hz,  $^3J_{2\text{-H}^h,3\text{-H}^h} = 7.4$  Hz,  $^2J_{\text{gem}} = 13.4$  Hz, 1 H, 2-H<sup>h</sup>), 1.35 (s, 3 H,  $\text{CH}_3^{\text{proS}}$ ), 1.30 (s, 3 H,  $\text{CH}_3^{\text{proR}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ :  $\delta = 165.2$  (C-5), 138.1 (C-8a), 118.7 ( $\text{C}^{q,\text{isopr.}}$ ), 98.3 (C-8), 73.3 (C-6), 71.1 (C-7), 46.8 (C-2), 39.4 (C-3), 26.9 ( $\text{CH}_3^t$ ), 25.0 ( $\text{CH}_3^h$ ).

**ESI-MS:**  $m/z = 282$  [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ], **HR:** ber.: 282.0407, gef.: 282.0407.

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3025, 2997, 2979, 2939, 1672, 1604, 1416, 1379, 1346, 1330, 1298, 1261, 1223, 1205, 1170, 1152, 1127, 1110, 1037, 1015, 972$ .

### 2,3-Dihydro-6-hydroxythiazolo[3,2-a]pyridin-5-on-1,1-dioxid (**58**)



Verbindung **58**

$\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_4\text{S}$

[201.20]

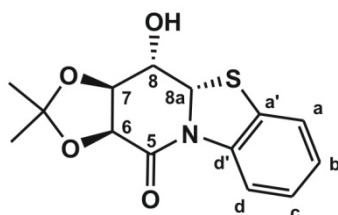
Das Monoeliminierungsprodukt **57** (30 mg, 0.12 mmol) wurde in DCM (1 mL) gelöst, mit TFA (1 mL) versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und man erhielt 98% des Hydroxypyridinons **58** (23 mg, 0.12 mmol).

**DC:**  $R_f = 0.32$  (EtOAc/Toluol 4:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta$  = 10.29 (bs, 1 H, OH), 6.87 (d,  $^3J_{7-H,8-H}$  = 7.5 Hz, 1 H, 7-H), 6.82 (d,  $^3J_{8-H,7-H}$  = 7.5 Hz, 1 H, 8-H), 4.33 (t,  $^3J_{3-H,2-H}$  = 6.5 Hz, 1 H, 3-H), 3.85 (d,  $^3J_{2-H,3-H}$  = 6.5 Hz, 1 H, 2-H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta$  = 155.2 (C-5), 150.9 (C-6), 132.1 (C-8a), 114.0 (C-7), 101.8 (C-8), 48.1 (C-2), 41.2 (C-3).

**(2S,3S,4R,4aS)-2,3-O-Isopropyliden-4-hydroxy-2,3,4,4a-tetrahydro-1H-pyrido[2,1-b][1,3]-benzothiazol-1-on (59)**



Verbindung **59**

C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>

[293.34]

Das Triol **30** (600 mg, 2.37 mmol, 1.0 eq) wurde in absolutem DMF (6 mL) gelöst und mit 2,2-Dimethoxypropan (735  $\mu$ L, 5.92 mmol, 2.50 eq), sowie einer katalytischen Menge *para*-Toluolsulfonsäure versetzt und 16 h auf 60 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohprodukts (EtOAc/Toluol = 4:1) wurde das Acetonid **59** mit einer Ausbeute von 26% (182 mg, 0.62 mmol) isoliert. Aus Methanol konnten geeignete Einkristalle für die Röntgenstrukturanalyse erhalten werden.

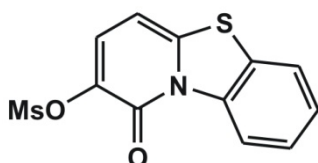
**DC:**  $R_f$  = 0.70 (EtOAc/Toluol 4:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta$  = 8.00 (dd,  $^3J_{a-H,b-H}$  = 7.8 Hz,  $^4J_{a-H,c-H}$  = 1.8 Hz, 1 H, a-H), 7.29 (dd,  $^3J_{d-H,c-H}$  = 7.8 Hz,  $^4J_{d-H,b-H}$  = 1.4 Hz, 1 H, d-H), 7.06 (pdt,  $^3J_{b-H,c-H}$  =  $^3J_{b-H,a-H}$  = 7.8 Hz,  $^4J_{b-H,b-H}$  = 1.4 Hz, 1 H, b-H), 7.03 (pdt,  $^3J_{c-H,d-H}$  =  $^3J_{c-H,a-H}$  = 7.8 Hz,  $^4J_{c-H,a-H}$  = 1.4 Hz, 1 H, c-H), 6.09 (d,  $^3J_{8-OH,8-H}$  = 4.64 Hz, 1 H, 8-OH), 5.86 (d,  $^3J_{8a-H,8-H}$  = 1.1 Hz, 1 H, 8a-H), 4.69 (d,  $^3J_{6-H,7-H}$  = 7.1 Hz, 1 H, 6-H), 4.49 (dd,  $^3J_{7-H,6-H}$  = 7.1 Hz,  $^3J_{7-H,8-H}$  = 2.6 Hz, 1 H, 7-H), 4.01 (br s, 1 H, 8-H), 1.43 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 1.34 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta$  = 164.0 (C-5), 139.1 (C-a'), 127.8 (C-d'), 124.8, 124.7 (C.b und C-c), 121.7 (C-d), 117.2 (C.a), 109.7 (C<sup>q,Isopr.</sup>), 75.3 (C-6), 75.3 (C-7), 67.2 (C-8), 64.4 (C-8a), 25.6 (CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 23.5 (CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

<b>ESI-MS:</b>	$m/z = 316$ $[M+Na^+]$ , <b>HR:</b> ber.: 316.0614, gef.: 316.0614.
<b>IR:</b>	KBr; $\tilde{\nu} = 3306, 2997, 2933, 1662, 1473, 1450, 1397, 1355, 1279, 1265, 1207, 1156, 1057, 1037, 761$ .
<b>Elementaranalyse:</b>	ber.: C: 57.32, N: 4.77, H: 5.15, gef.: C: 57.63, N: 4.77, H: 5.14.

### 1-oxo-1*H*-pyrido[2,1-*b*][1,3]Benzothiazol-2-yl methansulfonat (**60**)

Verbindung **60** $C_{12}H_9NO_4S$ 

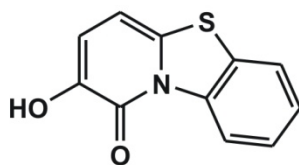
[295.33]

Verbindung **30** (1.70 g, 6.71 mmol) wurde in absolutem Pyridin/DCM 1:1 (20 mL) gelöst und die Reaktionsmischung im Eisbad gekühlt. Anschließend versetzte man mit Mesylchlorid (1.71 mL, 22.2 mmol, 3.3 eq) und rührte 30 min bei 0 °C und 3 h bei RT. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser (20 mL) versetzt und 3 x mit DCM (40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Rohprodukt vom Lösungsmittel befreit. Nach säulenchromatographischer Reinigung erhielt man das Produkt **60** als dunkelbraunen Feststoff mit einer Ausbeute von 85% (1.68 g, 5.70 mmol).

<b>DC:</b>	$R_f = 0.71$ (EtOAc/Toluol 3:1).
<b><math>^1H</math>-NMR:</b>	600 MHz, $DMSO_{d6}$ : $\delta = 9.17$ -9.13 (m, 1 H, a-H), 8.06-8.03 (m, 1 H, d-H), 7.77 (d, $^3J_{7-H,8-H} = 8.3$ Hz, 1 H, 7-H), 7.59-7.54 (m, 2 H, b-H, c-H), 7.05 (d, $^3J_{8-H,7-H} = 8.3$ Hz, 1 H, 8-H), 3.49 (s, 3 H, Ms-CH <sub>3</sub> ).
<b><math>^{13}C</math>-NMR:</b>	125 MHz, $DMSO_{d6}$ : $\delta = 156.9$ (C-5), 145.3 (C-8a oder C-6), 138.0 (C-a'), 133.2 (C-8a oder C-6), 131.2 (C-7), 127.3 (C-b oder C-c), 126.9 (C-d'), 126.3 (C-b oder C-c), 122.8 (C-d), 119.5 (C-a), 98.3 (C-8), 39.0 (OMs).
<b>ESI-MS:</b>	$m/z = 318$ $[M+Na^+]$ , <b>HR:</b> ber.: 317.9865, gef.: 317.9866.
<b>IR:</b>	KBr; $\tilde{\nu} = 3036, 1659, 1592, 1526, 1455, 1352, 1272, 1208, 1168, 1129, 981, 889, 799, 759$ .

**Elementaranalyse:** ber.: C: 48.80, N: 4.74, H: 3.07,  
gef.: C: 48.29, N: 4.70, H: 3.39.

**1-oxo-2-Hydroxy-1H-pyrido[2,1-b][1,3]benzothiazol (61)**



Verbindung **61**

C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>S

[217.24]

Das Mesylat **60** (382 mg, 1.29 mmol, 1.0 eq) wurde in Ethanol (200 mL) gelöst und mit Kaliumhydroxid (4.92 g, 87.7 mmol, 68.0 eq) versetzt. Die Mischung wurde 3.5 h unter Rückfluss erhitzt und nach dem Abkühlen mit Salzsäure (c = 1 mol/L) auf pH 5 gebracht. Dabei fiel ein weißes Salz aus. Der Mischung wurden EtOAc und gesättigte Kochsalzlösung zugefügt und die wässrige Phase 3 x mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt, der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Es wurden 59% (165 mg, 0.76 mmol) des Hydroxypyridinons **61** als braunes Pulver isoliert.

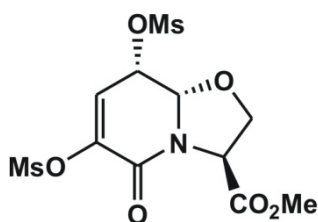
**<sup>1</sup>H-NMR:** 600 MHz, DMSO<sub>d6</sub>: δ = 9.21 (s, 1 H, OH), 9.14-9.18 (m, 1 H, a-H), 7.90-7.93 (m, 1 H, d-H), 7.52-7.49 (m, 2 H, c-H, b-H), 7.03 (d, <sup>3</sup>J<sub>7-H,8-H</sub> = 8.1 Hz, 1 H, 7-H), 6.80 (d, <sup>3</sup>J<sub>8-H,7-H</sub> = 8.1 Hz, 1 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO<sub>d6</sub>: δ = 157.8 (C-5), 142.5 (C-6), 137.8 (C-a'), 132.7 (C-8a), 127.0 (C-d'), 126.8 (C-c), 125.8 (C-b), 122.5 (C-d), 119.1 (C-a'), 115.8 (C-7), 99.3 (C-8).

**ESI-MS:** 240 [M+Na<sup>+</sup>] **HR:** ber.: 240.0090, gef.: 240.0090.

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3199, 1628, 1591, 1533, 1453, 1395, 1270, 1139.

**(3*S*,8*S*,8*aS*)-3-(Methoxycarbonyl)-3,5,8,8*a*-tetrahydro-8-methansulfonyloxy-5-oxo-2*H*-oxazolo-[3,2-*a*]pyridin-6-yl-methansulfonat (**62**)**



Verbindung **62**

C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>10</sub>S<sub>2</sub>

[385.37]

Das Triol **31** (100 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq) wurde in absolutem DCM/Pyridin 1:1 (6 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Unter Rühren wurde vorsichtig MsCl (0.10 mL, 148 mg, 1.92 mmol, 3.2 eq) hinzu gegeben, die Reaktionslösung 1.5 h bei 0 °C und anschließend 20 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Eis (10 mL) beendet und die Lösung mit NaCl (0.20 g) versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM (25 mL) extrahiert und die organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch (EtOAc/Toluol 3:1) gereinigt und das Produkt **62** mit 32% Ausbeute als braunes Öl erhalten (50 mg, 0.13 mmol).

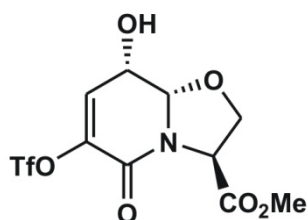
**DC:**  $R_f = 0.80$  (EtOAc/MeOH 5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta = 6.91$  (d,  $^3J_{7-H,8-H} = 6.3$  Hz 1 H, 7-H), 5.51-5.47 (m, 2 H, 8*a*-H, 8-H), 4.92 (dd,  $^3J_{3-H,2-H^{proR}} = 7.3$  Hz,  $^3J_{3-H,2-H^{proS}} = 3.9$  Hz, 1 H, 3-H), 4.47 (dd,  $^3J_{2-H^{proR},3-H} = 7.3$  Hz,  $^2J_{gem} = 8.7$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 4.20 (dd,  $^3J_{2-H^{proS},3-H} = 3.9$  Hz,  $^2J_{gem} = 8.7$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 3.72 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>Me), 3.51 (s, 3 H, 6-OMs-CH<sub>3</sub>), 3.27 (s, 3 H, 8-OMs-CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta = 169.2$  (CO<sub>2</sub>Me), 154.4 (C-5), 143.9 (C-6), 121.2 (C-7), 85.1 (C-8*a*), 70.6 (C-2), 69.8 (C-8), 55.4 (C-3), 52.7 (OMe), 38.9, 38.6 (je Ms-CH<sub>3</sub>).

**ESI-MS:** 408 [M+Na<sup>+</sup>], **HR:** ber.: 408.0030, gef.: 408.0029.

**(3*S*,8*S*,8*aS*)-3-(methoxycarbonyl)-3,5,8,8*a*-tetrahydro-8-hydroxy-5-oxo-2*H*-oxazolo[3,2-*a*]-pyridin-6-yl-trifluoromethansulfonat (**63**)**

Verbindung **63** $C_{10}H_{10}F_3NO_8S$ 

[361.25]

Das Triol **31** (106 mg, 0.43 mmol) wurde in absolutem DCM/Pyridin 1:1 (6 mL) gelöst und unter Eisbadkühlung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (235  $\mu$ L, 1.42 mmol, 3.3 eq) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 1.5 h bei 0 °C und anschließend 20 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Eis (10 mL) beendet, die wässrige Phase dreimal mit DCM (25 mL) extrahiert und die organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (EtOAc/Toluol 4:1) gereinigt und das Produkt **62** mit 10% Ausbeute als braunes Öl erhalten (15 mg, 0.04 mmol).

**DC:**  $R_f = 0.70$  (EtOAc/MeOH 5:1).

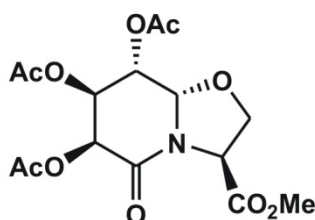
**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{DMSO}_{d6}$ :  $\delta = 7.02$  (d,  $^3J_{7\text{-H},8\text{-H}} = 6.8$  Hz, 1 H, 7-H), 6.00 (br s, 8-OH), 5.21 (d,  $^3J_{8\text{a-H},8\text{-H}} = 3.2$  Hz, 1 H, 8a-H), 4.76 (dd,  $^3J_{3\text{-H},2\text{-H}^{proS}} = 4.2$  Hz,  $^3J_{3\text{-H},2\text{-H}^{proR}} = 7.2$  Hz, 1 H, 3-H), 4.47 (dd,  $^3J_{8\text{-H},7\text{-H}} = 6.8$  Hz,  $^3J_{8\text{-H},8\text{a-H}} = 3.2$  Hz, 1 H, 8-H), 4.46 (dd,  $^3J_{2\text{-H}^{proR},3\text{-H}} = 7.2$  Hz,  $^2J_{gem} = 8.6$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 4.12 (dd,  $^3J_{2\text{-H}^{proS},3\text{-H}} = 4.2$  Hz,  $^2J_{gem} = 8.6$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 3.70 (s, 3 H, OMe).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 125 MHz,  $\text{DMSO}_{d6}$ :  $\delta = 169.6$  ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 153.9 (C-5), 141.8 (C-6), 128.1 (C-7), 87.5 (C-8a), 70.5 (C-2), 61.7 (C-8), 55.9 (C-3), 52.8 (OMe).

**ESI-MS:**  $m/z = 384$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ], **HR:** ber.: 383.9971, gef.: 383.9969.

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3426, 2966, 2887, 1725, 1689, 1647, 1546, 1474, 1445, 1420, 1376, 1357, 1288, 1162, 1130, 1077, 1050, 993, 941, 920$ .

**(3*S*,6*S*,7*R*,8*S*,8*aS*)-6,7,8-Triacetoxy-hexahydro-5-oxo-2*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridin-3-carbonsäure-methylester (**64**)**



Verbindung **64**

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>10</sub>

[373.31]

Das Triol **31** (50 mg, 0.20 mmol) wurde in absolutem Pyridin gelöst (5 mL) und unter Eisbadkühlung mit Essigsäureanhydrid (382 µL, 4.0 mmol, 20 eq) und katalytischen Mengen DMAP versetzt. Nach 1 h wurde das Eisbad entfernt und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Eis beendet und das Produkt mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (EtOAc/Toluol 1:1) erhielt man das dreifach acylierte Produkt **64** (0.12 mmol, 45 mg) mit einer Ausbeute von 60%.

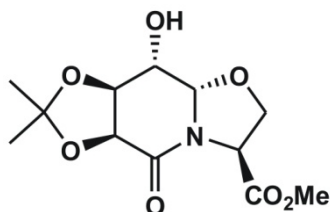
**DC:**  $R_f = 0.15$  (EtOAc/Toluol 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta = 5.60$  (dd,  $^3J_{8-H,8a-H} = 2.8$  Hz,  $^3J_{8-H,7-H} = 5.1$  Hz, 1 H, 8-H), 5.53 (d,  $^3J_{6-H,7-H} = 4.1$  Hz, 1 H, 6-H), 5.48 (dd,  $^3J_{7-H,8-H} = 5.1$  Hz,  $^3J_{7-H,6-H} = 4.1$  Hz, 1 H, 7-H), 5.22 (d,  $^3J_{8a-H,8-H} = 2.8$  Hz, 1 H, 8a-H), 4.72 (dd,  $^3J_{3-H,2-H^t} = 8.2$  Hz,  $^3J_{3-H,2-H^h} = 6.3$  Hz, 1 H, 3-H), 4.44 (pt,  $^3J_{2-H^t,3-H} = ^2J_{gem} = 8.5$  Hz, 1 H, 2-H<sup>t</sup>), 3.92 (dd,  $^3J_{2-H^h,3-H} = 6.3$  Hz,  $^2J_{gem} = 8.7$  Hz, 1 H, 2-H<sup>h</sup>), 3.71 (s, 3 H, OMe), 2.11, 2.10, 2.08 (je s, 3 H, Ac-CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta = 169.6$  (CO<sub>2</sub>Me), 169.2 (CO<sup>Ac</sup>), 169.1 (CO<sup>Ac</sup>), 168.7 (CO<sup>Ac</sup>), 161.5 (C-5), 84.6 (C-8a), 68.5 (C-2), 66.6 (C-7), 65.5 (C-6), 63.7 (C-8), 55.4 (C-3), 52.6 (OMe), 20.6 (Ac-CH<sub>3</sub>), 20.5 (Ac-CH<sub>3</sub>), 20.3 (Ac-CH<sub>3</sub>).

**ESI-MS:**  $m/z = 396$  [M+Na<sup>+</sup>], **HR:** ber.: 396.0901, gef.: 396.0897.



**8a(S)H-8(S)-Hydroxy-(6S,7R)-O-isopropyliden-5oxo-hexahydro-oxazolo[3,2-a]pyridin-3(S)-carbonsäuremethylester (65)**Verbindung **65** $C_{12}H_{17}NO_7$ 

[287.27]

Verbindung **31** (575 mg, 2.33 mmol, 1.0 eq) wurde in DMF gelöst, mit 2,2-Dimethoxypropan (721  $\mu$ L, 5.82 mmol, 2.5 eq) und ( $\pm$ )-Campher-(10)-sulfonsäure (katalytisch) versetzt. Man rührte bei 60 °C für 18 h. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel entfernt, das Rohprodukt auf Kieselgur aufgebracht und säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/Toluol 5:1). Man erhielt das Produkt **65** als beigen Feststoff in 49% Ausbeute (328 mg, 1.14 mmol).

**DC:**  $R_f = 0.87$  (EtOAc/MeOH 5:1).

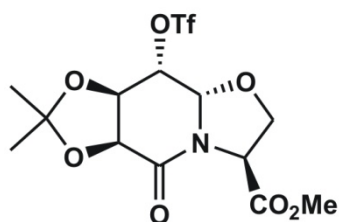
**$^1\text{H-NMR}$ :** 600 MHz,  $\text{DMSO}_{d6}$ :  $\delta = 5.73$  (d,  $^3J_{8\text{-OH},8\text{-H}} = 4.3$  Hz, 1 H, 8-OH), 5.01 (d,  $^3J_{8\text{a-H},8\text{-H}} = 1.8$  Hz, 1 H, 8a-H), 4.66 (dd,  $^3J_{3\text{-H},2\text{-H}^t} = 7.6$  Hz,  $^3J_{3\text{-H},2\text{-H}^h} = 5.8$  Hz, 1 H, 3-H), 4.44 (d,  $^3J_{6\text{-H},7\text{-H}} = 6.4$  Hz, 1 H, 6-H), 4.42 (dd,  $^3J_{7\text{-H},6\text{-H}} = 6.4$  Hz,  $^3J_{7\text{-H},8\text{-H}} = 2.9$  Hz, 1 H, 7-H), 4.34 (dd,  $^3J_{2\text{-H}^t,3\text{-H}} = 7.6$  Hz,  $^2J_{\text{gem}} = 8.6$  Hz, 1 H, 2-H<sup>t</sup>), 4.20-4.16 (m, 1 H, 8-H), 3.93 (dd,  $^3J_{2\text{-H}^h,3\text{-H}} = 5.8$  Hz,  $^2J_{\text{gem}} = 8.6$  Hz, 1 H, 2-H<sup>h</sup>), 3.67 (s, 3 H, OMe), 1.37 (s, 3 H,  $\text{CH}_3^{\text{proS}}$ ), 1.30 (s, 3 H,  $\text{CH}_3^{\text{proR}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 150 MHz,  $\text{DMSO}_{d6}$ :  $\delta = 169.7$  ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 164.7 (C-5), 110.0 ( $\text{C}^{q,\text{isopr}}$ ), 86.6 (C-8a), 74.9 (C-6), 73.7 (C-7), 67.9 (C-2), 65.6 (C-8), 56.0 (C-3), 52.4 (OMe), 26.2 ( $\text{CH}_3^{\text{proS}}$ ), 24.4 ( $\text{CH}_3^{\text{proR}}$ ).

**ESI-MS:**  $m/z = 310$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>, **HR:** ber.: 310.0897, gef.: 310.0899.

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3342, 2982, 2961, 2938, 1766, 1648, 1463, 1436, 1374, 1345, 1302, 1259, 1204, 1179, 1160, 1140, 1119, 1098, 1071, 1037, 1000, 920$ .

**(8a(S)H-(6S,7R)-O-Isopropyliden-5-oxo-(8S)-trifluormethansulfonyloxy-hexahydro-oxazolo[3,2-a]pyridin-3(S)-carbonsäuremethylester (66)**



Verbindung **66**

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>9</sub>S

[419.33]

Verbindung **65** (100 mg, 0.35 mmol) wurde in absolutem Pyridin/DCM 1:5 (2 mL) gelöst und bei 0 °C mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (75 µL, 0.45 mmol, 1.3 eq) versetzt. Anschließend rührte man 30 min bei 0 °C und 1 h bei RT. Man versetzte mit H<sub>2</sub>O und extrahierte mit DCM. Nach säulenchromatographischer Reinigung (EtOAc/Toluol 1:1) erhielt man das Produkt **66** (121 mg, 0.29 mmol) als beiges Harz mit 83% Ausbeute.

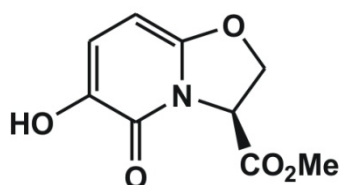
**DC:**  $R_f = 0.78$  (EtOAc/Toluol 3:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta = 5.66$  (dd,  $^3J_{8-H,8a-H} = 1.8$  Hz,  $^3J_{8-H,7-H} = 3.0$  Hz, 1 H, 8-H), 5.41 (d,  $^3J_{8a-H,8-H} = 1.8$  Hz, 1 H, 8a-H), 4.81 (dd,  $^3J_{7-H,8-H} = 3.0$  Hz,  $^3J_{7-H,6-H} = 6.3$  Hz, 1 H, 7-H), 4.80 (dd,  $^3J_{3-H,2-H^{proS}} = 5.7$  Hz,  $^3J_{3-H,2-H^{proR}} = 7.6$  Hz, 1 H, 3-H), 4.73 (d,  $^3J_{6-H,7-H} = 6.3$  Hz, 1 H, 6-H), 4.37 (dd,  $^3J_{2-H^{proR},3-H} = 7.6$  Hz,  $^2J_{gem} = 8.7$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 4.10 (dd,  $^3J_{2-H^{proS},3-H} = 5.7$  Hz,  $^2J_{gem} = 8.7$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 3.70 (s, 3 H, OMe), 1.44 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 1.36 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta = 168.9$  (CO<sub>2</sub>Me), 162.8 (C-5), 111.3 (C<sup>q,Isopr.</sup>), 83.3 (C-8a), 80.4 (C-8), 73.0 (C-7), 72.6 (C-6), 68.2 (C-2), 55.4 (C-3), 52.6 (OMe), 25.8 (CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 24.2 (CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

**ESI-MS:**  $m/z = 442$  [M+Na<sup>+</sup>], **HR:** ber.: 442.0390, gef.: 442.0392.

**IR:**  $\tilde{\nu} = 2993, 2959, 1749, 1687, 1417, 1377, 1244, 1200, 1340, 1106, 1048, 991, 971, 933$ .

**3,5-Dihydro-6-hydroxy-5-oxo-2H-oxazolo[3,2-a]pyridin-3(S)-carbonsäuremethylester (67)**Verbindung **67**C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>5</sub>

[211.17]

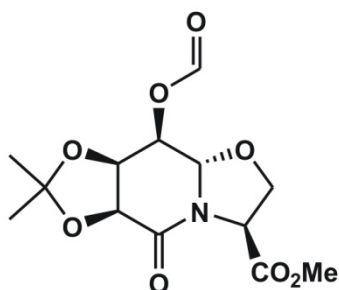
Das Triflat **66** (479 mg, 1.14 mmol, 1.0 eq) wurde in DMF für 3 h auf 120°C erhitzt. Im Anschluss wurde das DMF entfernt und es erfolgte eine säulenchromatographische Aufreinigung (EtOAc/Toluol 3:1). Dabei wurden 54% des gewünschten Produkts **67** in Form eines farblosen Schaums isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.38$  (EtOAc/Toluol 3:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta = 8.62$  (s, 1 H, 6-OH), 6.75 (d,  $^3J_{7-H,8-H} = 7.8$  Hz, 1 H, 7-H), 5.50 (d,  $^3J_{8-H,7-H} = 7.8$  Hz, 1 H, 8-H), 5.29 (dd,  $^3J_{3-H,2-H^{proR}} = 9.2$  Hz,  $^3J_{3-H,2-H^{proS}} = 4.0$  Hz, 1 H, 3-H), 4.84 (pt,  $^3J_{2-H^{proR},3-H} = ^2J_{gem} = 9.2$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 4.75 (dd,  $^3J_{2-H^{proS},3-H} = 4.0$  Hz,  $^2J_{gem} = 9.2$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>). 3.73 (s, 3 H, OMe).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta = 168.5$  (CO<sub>2</sub>Me), 154.7 (C-5), 149.1 (C-8a), 140.0 (C-6), 118.9 (C-7), 79.8 (C-8), 71.3 (C-2), 56.8 (C-3), 52.8 (OMe).

**ESI-MS:**  $m/z = 234$  [M+Na<sup>+</sup>], **HR:** ber.: 234.0373, gef.: 234.0373.

**(3S,6S,7R,8R,8aS)-8-Formyl-6,7-isopropyliden-5-oxohexa-hydro-2H-[1,3]-oxazolo[3,2-a]pyridin-3-carbonsäuremethylester (68)**Verbindung **68**C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>8</sub>

[315.28]

Das Formylesterderivat **68** wurde bei der Synthese des Hydroxypyridinons **67** als Nebenprodukt mit einer Ausbeute von 18% isoliert (0.21 mmol, 66 mg).

**DC:**  $R_f = 0.54$  (EtOAc/Toluol 3:1).

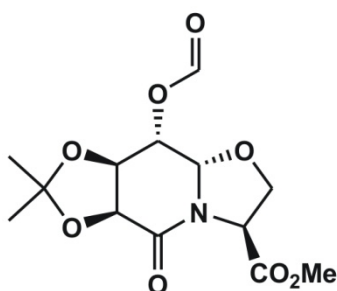
**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{DMSO}_{d6}$ :  $\delta = 8.38$  (d,  $^4J_{\text{Formyl-H},8\text{-H}} = 0.8$  Hz, 1 H, Formyl-H), 5.29 (ddd,  $^3J_{8\text{-H},8\text{a-H}} = 7.9$  Hz,  $^3J_{8\text{-H},7\text{-H}} = 1.9$  Hz,  $^4J_{8\text{-H},\text{Formyl-H}} = 0.8$  Hz, 1 H, 8-H), 5.08 (d,  $^3J_{8\text{a-H},8\text{-H}} = 7.9$  Hz, 8a-H), 4.67 (dd,  $^3J_{3\text{-H},2\text{-H}^{\text{proS}}} = 6.8$  Hz,  $^3J_{3\text{-H},2\text{-H}^{\text{proR}}} = 8.1$  Hz, 1 H, 3-H), 4.61 (d,  $^3J_{6\text{-H},7\text{-H}} = 6.5$  Hz, 1 H, 6-H), 4.60 (dd,  $^3J_{7\text{-H},8\text{-H}} = 1.9$  Hz,  $^3J_{7\text{-H},6\text{-H}} = 6.5$  Hz, 1 H, 7-H), 4.43 (dd,  $^3J_{2\text{-H}^{\text{proR}},3\text{-H}} = 8.1$  Hz,  $^2J_{\text{gem}} = 8.9$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 3.89 (dd,  $^3J_{2\text{-H}^{\text{proS}},3\text{-H}} = 6.8$  Hz,  $^2J_{\text{gem}} = 8.9$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 3.69 (s, 3 H, OMe), 1.40 (s, 3 H,  $\text{CH}_3^{\text{proS}}$ ), 1.33 (s, 3 H,  $\text{CH}_3^{\text{proR}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 125 MHz,  $\text{DMSO}_{d6}$ :  $\delta = 169.3$  ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 163.6 (C-5), 160.9 (Formyl), 110.8 ( $\text{C}^{q,\text{isopr.}}$ ), 85.0 (C-8a), 74.6 (C-7), 73.3 (C-6), 69.1 (C-8), 67.5 (C-2), 56.0 (C-3), 52.4 (OMe), 26.5 ( $\text{CH}_3^{\text{proS}}$ ), 25.5 ( $\text{CH}_3^{\text{proR}}$ ).

**ESI-MS:**  $m/z = 338$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ], **HR:** ber.: 338.0846, gef.: 338.0846.

**IR:**  $\tilde{\nu} = 2982, 1742, 1716, 1677, 1454, 1408, 1385, 1376, 1351, 1309, 1275, 1210, 1164, 1117, 1104, 1089, 1052, 1014, 998, 978, 956$ .

**(3*S*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-8-Formyl-6,7-isopropyliden-5-oxohexa-hydro-2*H*-[1,3]-oxazolo[3,2-*a*]pyridin-3-carbonsäuremethylester (69)**



Verbindung **69**

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_8$

[315.28]

Das Formylesterderivat **69** wurde in Form eines gelben Harzes bei der Triflierung des Acetonids **20** zur Darstellung des Triflats **37** als Nebenprodukt erhalten, wenn noch Spuren des bei der Acetonideinführung als Lösungsmittel verwendeten DMFs vorhanden waren.

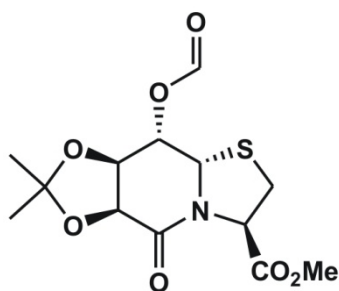
**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{DMSO}_{d6}$ :  $\delta = 8.29$  (d,  $^4J_{\text{Formyl-H},8\text{-H}} = 0.6$  Hz, 1 H, Formyl-H), 5.51 (ddd,  $^3J_{8\text{-H},8\text{a-H}} = 2.1$  Hz,  $^3J_{8\text{-H},7\text{-H}} = 2.8$  Hz,  $^4J_{8\text{-H},\text{Formyl-H}} = 0.6$  Hz, 1 H, 8-H), 5.28 (d,  $^3J_{8\text{a-H},8\text{-H}} = 2.1$  Hz, 8a-H), 4.73 (dd,  $^3J_{3\text{-H},2\text{-H}^{\text{proS}}} = 6.0$  Hz,

$^3J_{3-H,2-H^{proR}} = 7.8$  Hz, 1 H, 3-H), 4.60 (dd,  $^3J_{7-H,8-H} = 2.8$  Hz,  $^3J_{7-H,6-H} = 6.0$  Hz, 1 H, 7-H), 4.57 (d,  $^3J_{6-H,7-H} = 6.0$  Hz, 1 H, 6-H), 4.34 (dd,  $^3J_{2-H^{proR},3-H} = 7.8$  Hz,  $^2J_{gem} = 8.7$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 3.97 (dd,  $^3J_{2-H^{proS},3-H} = 6.0$  Hz,  $^2J_{gem} = 8.7$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 3.69 (s, 3 H, OMe), 1.46 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 1.36 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta = 169.2$  (CO<sub>2</sub>Me), 163.7 (C-5), 160.9 (Formyl), 110.6 (C<sup>q,Isopr.</sup>), 84.3 (C-8a), 73.2 (C-6), 72.4 (C-7), 68.0 (C-2), 66.5 (C-8), 55.5 (C-3), 52.5 (OMe), 26.0 (CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 24.4 (CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

**ESI-MS:**  $m/z = 338$  [M+Na<sup>+</sup>], **HR:** ber.: 338.0846, gef.: 338.0849.

**8a(S)-H-(6S,7R)-O-isopropyliden-5-oxo-(8S)-formyl-hexahydrothiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (70)**



Verbindung **70**

C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>7</sub>S

[331.34]

Das Acetonid **20** (1.00 g, 3.30 mmol) wurde in absolutem DMF gelöst und mit DMAP (katalytisch) versetzt. Unter Eiskühlung versetzte man mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (602  $\mu$ L, 1.1 eq, 3.63 mmol) und ließ 45 min bei 0 °C rühren. Anschließend wurde das DMF entfernt, der Rückstand in H<sub>2</sub>O/DCM (1:1) gelöst und das Produkt 2 x mit DCM extrahiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (EtOAc/Toluol 1:1) erhielt man das Produkt **70** als hellbeigen Feststoff mit einer Ausbeute von 89% (0.98 g, 2.94 mmol).

**DC:**  $R_f = 0.45$  (EtOAc/Toluol 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta = 8.36$  (s, 1 H, Formyl-H), 5.35 (dd,  $^3J_{3-H,2-H^{proS}} = 2.5$  Hz,  $^3J_{3-H,2-H^{proR}} = 6.6$  Hz, 1 H, 3-H), 5.29 (dd,  $^3J_{8-H,8a-H} = 1.9$  Hz,  $^3J_{8-H,7-H} = 2.5$  Hz, 1 H, 8-H), 5.20 (d,  $^3J_{8a-H,8-H} = 1.9$  Hz, 8a-H), 4.59 (d,  $^3J_{6-H,7-H} = 6.4$  Hz, 1 H, 6-H), 4.56 (dd,  $^3J_{7-H,8-H} = 2.5$  Hz,  $^3J_{7-H,6-H} = 6.4$  Hz, 1 H, 7-H), 3.69 (s, 3 H, OMe), 3.14 (dd,  $^3J_{2-H^{proS},3-H} = 2.5$  Hz,  $^2J_{gem} = 11.4$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 3.09 (dd,

$^3J_{2-H^{proR},3-H} = 6.6 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{gem} = 11.4 \text{ Hz}$ , 1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 1.45 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>t</sup>), 1.34 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>h</sup>).

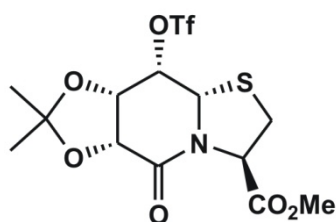
**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta = 169.4$  (CO<sub>2</sub>Me), 164.0 (C-5), 161.0 (Formyl), 110.3 (C<sup>q,Isopr.</sup>), 73.4 (C-7), 72.9 (C-6), 69.4 (C-8), 61.1 (C-3), 58.9m (C-8a), 52.6 (OMe), 30.3 (C-2), 25.9 (CH<sub>3</sub><sup>t</sup>), 24.2 (CH<sub>3</sub><sup>h</sup>).

**ESI-MS:**  $m/z = 332$  [M+H<sup>+</sup>], **HR:** ber.: 332.0798, gef.: 332.0805.

**IR:** KBr;  $\tilde{\nu} = 2986, 1749, 1728, 1682, 1425, 1385, 1353, 1281, 1233, 1214, 1180, 1139, 1089, 1044, 992$ .

**Elementaranalyse:** ber.: C: 47.12, N: 4.23, H: 5.17,  
gef.: C: 47.00, N: 4.20, H: 4.95.

**8a(S)H-(6R,7S)-O-Isopropyliden-5-oxo-(8S)-trifluormethansulfonyloxy-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäuremethylester (71)**



Verbindung **71**

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>8</sub>S<sub>2</sub>

[435.39]

Das entsprechende Acetonid<sup>[132]</sup> (0.10 g, 0.33 mmol) wurde in Pyridin<sub>abs</sub>/DCM<sub>abs</sub> 1:2 (6 mL) gelöst und bei 0 °C mit DMAP (katalytisch) und Trifluormethansulfonsäureanhydrid (60 µL, 0.36 mmol, 1.1 eq) versetzt. Anschließend rührte man 1.5 h bei 0 °C, versetzte abermals mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (60 µL, 0.36 mmol, 1.1 eq) und ließ 36 h bei RT rühren. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von H<sub>2</sub>O beendet, die organischen Phase 2x mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (EtOAc/Toluol 4:1) erhielt man das Produkt **71** als gelblichen Feststoff mit 75% Ausbeute (108 mg, 0.25 mmol).

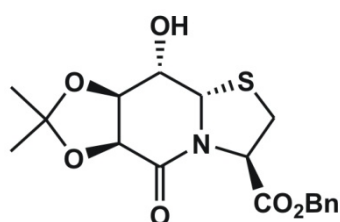
**DC:**  $R_f = 0.50$  (EtOAc/Toluol 3:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 300 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta = 5.66$  (d,  $^3J_{8-H,7-H} = 4.0 \text{ Hz}$ , 1 H, 8-H), 5.58 (dd,  $^3J_{3-H,2-H} = 1.8 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{3-H,2-H^h} = 6.4 \text{ Hz}$ , 1 H, 3-H), 5.28 (s, 1 H, 8a-H), 4.93 (d, d,  $^3J_{6-H,7-H} = 9.0 \text{ Hz}$ , 1 H, 6-H), 4.87 (dd,  $^3J_{7-H,6-H} = 9.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{7-H,8-H} = 4.0 \text{ Hz}$ , 1 H,

7-H), 3.76 (s, 3 H, OMe), 3.31 (dd,  $^3J_{2-H^t,3-H} = 1.8$  Hz,  $^2J_{gem} = 11.3$  Hz, 1 H, 2-H<sup>t</sup>), 3.12 (dd,  $^3J_{2-H^h,3-H} = 6.4$  Hz,  $^2J_{gem} = 11.3$  Hz, 1 H, 2-H<sup>h</sup>), 1.48 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>t</sup>), 1.42 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>h</sup>).

Die Analytik stimmt mit der Literatur überein.<sup>[132]</sup>

**8a(S)-H-8(S)-Hydroxy-(6S,7R)-O-isopropyliden-5-oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäurebenzylester (72)**



Verbindung **72**

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>S

[379.43]

Das entsprechende Triol (2.00 g, 5.89 mmol, 1.0 eq) wurde in DMF (12 mL) gelöst, mit 2,2-Dimethoxypropan (1.83 mL, 14.7 mmol, 2.5 eq) und Campher-10-sulfonsäure (katalytisch) versetzt und 20 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, und der Rückstand flashchromatographisch (EtOAc/Toluol 3:1) gereinigt. Das Produkt **72** wurde mit einer Ausbeute von 86% als hellgelbes Öl erhalten (5.05 mmol, 1.92 g).

**DC:**  $R_f = 0.50$  (EtOAc/Toluol 3:1).

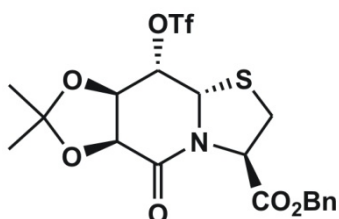
**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta = 7.44$ -7.27 (m, 5 H, Ph-H), 5.84 (d,  $^3J_{8-OH,8-H} = 4.9$  Hz, 1 H, 8-OH), 5.34 (dd,  $^3J_{3-H,2-H^t} = 6.4$  Hz,  $^3J_{3-H,2-H^h} = 2.9$  Hz, 1 H, 3-H), 5.20 (d,  $^2J_{gem} = 12.6$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph<sup>t</sup>), 5.13 (d,  $^2J_{gem} = 12.6$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph<sup>h</sup>), 5.00 (d,  $^3J_{8a-H,8-H} = 1.8$  Hz, 1 H, 8a-H), 4.46 (d,  $^3J_{6-H,7-H} = 6.6$  Hz, 1 H, 6-H), 4.41 (dd,  $^3J_{7-H,6-H} = 6.6$  Hz,  $^3J_{7-H,8-H} = 2.9$  Hz, 1 H, 7-H), 3.93 (ddd,  $^3J_{8-H,8a-H} = 1.8$  Hz,  $^3J_{8-H,7-H} = 2.9$  Hz,  $^3J_{8-H,8-OH} = 4.9$  Hz, 1 H, 8-H), 3.16 (dd,  $^3J_{2-H^t,3-H} = 6.4$  Hz,  $^2J_{gem} = 11.3$  Hz, 1 H, 2-H<sup>t</sup>), 3.08 (dd,  $^3J_{2-H^h,3-H} = 2.9$  Hz,  $^2J_{gem} = 11.3$  Hz, 1 H, 2-H<sup>h</sup>), 1.31 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 1.30 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta = 169.2$  (CO<sub>2</sub>Bn), 164.8 (C-5), 135.6 (C<sup>q,Bn</sup>), 128.4 (Ph-C<sup>meta</sup>), 128.0 (Ph-C<sup>para</sup>), 127.6 (Ph-C<sup>ortho</sup>), 109.7 (C<sup>q,Isopr.</sup>), 75.9 (C-7), 73.3 (C-6), 67.9 (C-8), 66.5 (CH<sub>2</sub>PH), 61.5 (C-3), 61.2 (C-8a), 30.5 (C-2), 26.1 (CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 24.2 (CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

**ESI-MS:**  $m/z = 402$   $[M+Na^+]$ , **HR:** ber.: 4002.0982, gef.: 402.0984.

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3393, 2987, 2935, 1737, 1645, 1499, 1420, 1376, 1341, 1316, 1280, 1173, 1139, 1080, 1054, 969, 918$ .

**8a(S)H-(6S,7R)-O-Isopropyliden-5-oxo-(8S)-trifluormethansulfonyloxy-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäurebenzylester (73)**



Verbindung **73**

$C_{19}H_{20}F_3NO_8S_2$

[511.49]

Der Alkohol **72** (219 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq) wurde in absolutem DCM/Pyridin 5:1 (6 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wurde langsam Trifluormethansulfonsäureanhydrid (0.78 mmol, 1.3 eq, 130  $\mu$ L) hinzu gegeben, 30 min bei 0 °C und anschließend 45 min bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von H<sub>2</sub>O beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch 2x mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das erhaltene Rohprodukt flashchromatographisch (EtOAc/Toluol 3:1) gereinigt. Es wurde neben 39% des triflierten Produkts **73** in Form eines gelben Öls (0.23 mmol, 120 mg) bereits 43% des Monoeliminierungsproduktes beobachtet (0.25 mmol, 95 mg).

**DC:**  $R_f = 0.90$  (EtOAc/Toluol 3:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta = 7.43$ -7.30 (m, 5 H, Ph-H), 5.55 (dd,  $^3J_{3-H,2-H^t} = 1.3$  Hz,  $^3J_{3-H,2-H^h} = 6.5$  Hz, 1 H, 3-H), 5.41 (pt,  $^3J_{8-H,7-H} = ^3J_{8-H,8a-H} = 1.6$  Hz, 1 H, 8-H), 5.23 (d,  $^2J_{gem} = 12.6$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph<sup>t</sup>), 5.15 (d,  $^2J_{gem} = 12.6$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph<sup>h</sup>), 4.77 (d,  $^3J_{6-H,7-H} = 6.4$  Hz, 1 H, 6-H), 4.75 (dd,  $^3J_{7-H,6-H} = 6.4$  Hz,  $^3J_{7-H,8-H} = 2.0$  Hz, 1 H, 7-H), 3.25 (dd,  $^3J_{2-H^t,3-H} = 1.3$  Hz,  $^2J_{gem} = 11.6$  Hz, 1 H, 2-H<sup>t</sup>), 3.02 (dd,  $^3J_{2-H^h,3-H} = 6.5$  Hz,  $^2J_{gem} = 11.6$  Hz, 1 H, 2-H<sup>h</sup>), 1.38 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>t</sup>), 1.35 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>h</sup>).

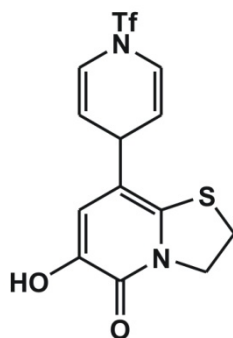
**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta = 168.8$  (CO<sub>2</sub>Me), 162.2 (C-5), 134.5 (C<sup>q,Ph</sup>), 128.4, 128.1, 127.6 (je Ph-C), 110.9 (C<sup>q,Isopr</sup>), 85.1 (C-8), 73.9 (C-7), 72.8 (C-6), 61.7 (C-3), 58.5 (C-8a), 30.6 (C-2), 25.6 (CH<sub>3</sub><sup>t</sup>), 23.9 (CH<sub>3</sub><sup>h</sup>).

**ESI-MS:**  $m/z = 534$   $[M+Na^+]$ , **HR:** ber.: 534.0475, gef.: 534.0477.



Auf Grund der Instabilität in Lösung war keine weitere Analytik möglich.

**2,3-Dihydro-6-hydroxy-8-(1'-trifluoromethansulfonyl-4'-dehydropyridinyl)thiazolo[3,2-a]-pyridin-5-on (74)**



Verbindung **74**

$C_{13}H_{11}F_3N_2O_4S_2$

[380.36]

Die Bildung des Dehydropyridinons **74** wurde bei der Triflierung des Acetonids **42** beobachtet, wenn diese nicht in einem DCM/Pyridin-Gemisch sondern in reinem Pyridin durchgeführt wird. Dazu wurde Verbindung **42** (1.56 g, 6.39 mmol) in absolutem Pyridin gelöst (20 mL) und mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (1.38 mL, 8.31 mmol, 1.3 eq) versetzt. Nach 3 h wurde die Reaktion durch die Zugabe von Wasser beendet und die wässrige Phase 3 x mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 1.31 g eines Produktgemisches erhalten, das in DMF gelöst und zur Eliminierung 16 h bei 60 °C gerührt wurde. Durch die Zugabe von Wasser fiel das Produkt **74** aus der Lösung aus (525 mg, 1.38 mmol, 22%). Aus Methanol konnten geeignete Einkristalle für die Röntgenstrukturanalyse erhalten werden.

**DC:**  $R_f = 0.67$  (EtOAc/MeOH 5:1).

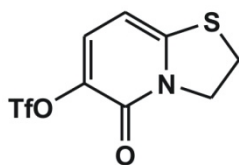
**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ :  $\delta = 9.09$  (s, 1 H, 6-OH), 6.70 (dd,  $^3J_{11\text{-H},10\text{-H}} = 8.4$  Hz,  $^4J_{11\text{-H},9\text{-H}} = 1.9$  Hz, 2 H, 11-H), 6.53 (s, 1 H, 7-H), 5.19 (dd,  $^3J_{10\text{-H},11\text{-H}} = 8.4$  Hz,  $^3J_{10\text{-H},9\text{-H}} = 3.6$  Hz, 2 H, 10-H) 4.34 (t,  $^3J_{3\text{-H},2\text{-H}} = 7.3$  Hz, 2 H, 3-H), 3.95-3.91 (m, 1 H, 9-H), 3.47 (t,  $^3J_{2\text{-H},3\text{-H}} = 7.3$  Hz, 2 H, 2-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ :  $\delta = 156.5$  (C-5), 144.0 (C-6), 132.5 (C-8a), 121.2 (C-11), 116.5 (C-7), 113.3 (C-8), 111.7 (C-10), 50.8 (C-3), 34.7 (C-9), 28.7 (C-2).

**ESI-MS:**  $m/z = 403$   $[\text{M}+\text{Na}^+]$ , HR: ber.: 403.0005, gef.: 402.9998.

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3236, 1643, 1603, 1542, 1423, 1407, 1389, 1350, 1308, 1290, 1269, 1237, 1200, 1156, 1130, 1066, 1011, 970, 941.

### 3,5-Dihydro-5-oxo-2H-thiazolo[3,2-a]pyridin-6-yl trifluoromethansulfonat (**75**)



Verbindung **75**

$\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}_2$

[301.26]

Das Triol **28** (100 mg, 0.49 mmol) wurde in absolutem DCM/Pyridin 1:1 (10 mL) gelöst und unter Eisbadkühlung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (300  $\mu\text{L}$ , 1.80 mmol, 3.7 eq) sowie katalytischen Mengen DMAP versetzt. Anschließend wurde 16 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Wasser beendet und die wässrige Phase 3 x mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 6:1). Es wurden 56% des Pyridinons **75** in Form eines gelben Öls erhalten (82 mg, 0.27 mmol).

**DC:**  $R_f$  = 0.65 (EtOAc/MeOH 5:1).

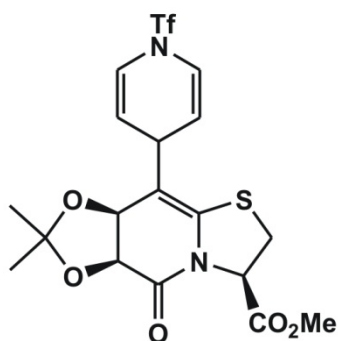
**$^1\text{H-NMR}$ :** 600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ :  $\delta$  = 7.66 (d,  $^3J_{7\text{-H},8\text{-H}}$  = 8.1 Hz, 1 H, 7-H), 6.34 (d,  $^3J_{8\text{-H},7\text{-H}}$  = 8.1 Hz, 1 H, 8-H), 4.45 (t,  $^3J_{3\text{-H},2\text{-H}}$  = 7.6 Hz, 2 H, 3-H), 3.60 (t,  $^3J_{2\text{-H},3\text{-H}}$  = 7.6 Hz, 2 H, 2-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 150 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ :  $\delta$  = 154.8 (C-5), 150.4 (C-6), 134.8 (C-8a), 131.8 (C-7), 97.0 (C-8), 51.4 (C-3), 28.9 (C-2).

**ESI-MS:**  $m/z$  = 324  $[\text{M}+\text{Na}^+]$ , **HR:** ber.: 323.9583, gef.: 323.9588.

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3104, 2965, 2924, 1651, 1590, 1523, 1470, 1448, 1417, 1349, 1331, 1304, 1271, 1250, 1205, 1180, 1141, 1123, 1013, 983, 945, 921.

**(6*S*,7*S*)-*O*-Isopropyliden-5-oxo-8-(1'-trifluoromethansulfonyl-4'-dehydropyridinyl)-2,3,6,7-tetrahydro-5*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyridin-(3*R*)-carbonsäure-methylester (**76**)**

Verbindung **76**C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>

[496.48]

Verbindung **20** (1.00 g, 3.30 mmol) wurde in absolutem Pyridin gelöst (20 mL) und mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (1.20 mL, 7.25 mmol, 2.2 eq) versetzt. Nach 3 h wurde die Reaktion durch die Zugabe von Wasser beendet und die wässrige Phase 3x mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/Toluol 1:1). Es wurden 75% des Dehydropyridins **76** erhalten (1.23 g, 2.48 mmol, 22%).

**DC:**  $R_f = 0.35$  (EtOAc/Toluol 3:1).

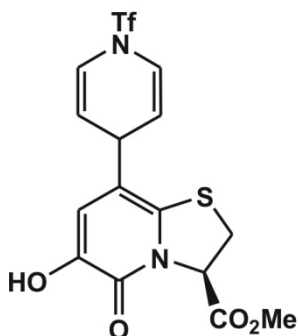
**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta = 6.71$  (dd,  $^3J_{11-H^t,10-H^t} = 8.3$  Hz,  $^4J_{11-H^t,11-H^h} = 1.8$  Hz, 1 H, 11-H<sup>t</sup>), 6.65 (dd,  $^3J_{11-H^h,10-H^h} = 8.3$  Hz,  $^4J_{11-H^h,11-H^t} = 1.8$  Hz, 1 H, 11-H<sup>h</sup>), 5.25 (dd,  $^3J_{3-H,2-H^{proS}} = 1.9$  Hz,  $^3J_{3-H,2-H^{proR}} = 7.6$  Hz, 1 H, 3-H), 5.18 (ddd,  $^3J_{10-H^t,11-H^t} = 8.3$  Hz,  $^3J_{10-H^t,9-H} = 3.7$  Hz,  $^4J_{10-H^t,10-H^h} = 2.3$  Hz, 1 H, 10-H<sup>t</sup>), 5.14 (ddd,  $^3J_{10-H^h,11-H^h} = 8.3$  Hz,  $^3J_{10-H^h,9-H} = 3.7$  Hz,  $^4J_{10-H^h,10-H^t} = 2.3$  Hz, 1 H, 10-H<sup>h</sup>), 4.71 (d,  $^3J_{6-H,7-H} = 6.3$  Hz, 1 H, 6-H), 4.60 (d,  $^3J_{7-H,6-H} = 6.3$  Hz, 1 H, 7-H), 3.83-3.79 (m, 1 H, 9-H), 3.68 (s, 3 H, OMe), 3.53 (dd,  $^3J_{2-H^{proR},3-H} = 7.6$  Hz,  $^2J_{gem} = 11.7$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 3.45 (dd,  $^3J_{2-H^{proS},3-H} = 1.9$  Hz,  $^2J_{gem} = 11.7$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 1.29 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>), 1.28 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta = 168.8$  (CO<sub>2</sub>Me), 166.6 (C-5), 137.5 (C-8a), 125.3 (C-11<sup>t</sup>), 121.2 (C-11<sup>h</sup>), 111.4 (C-10<sup>t</sup>), 111.0 (C-10<sup>h</sup>), 108.6 (C<sup>q,Isopr.</sup>), 72.9, 72.8 (C-6, C-7), 59.9 (C-3), 52.7 (OMe), 35.2 (C-9), 27.2 (C-2), 27.2 (CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>), 25.9 (CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>).

**ESI-MS:**  $m/z = 519$   $[M+Na^+]$ , **HR:** ber.: 519.0478, gef.: 519.0482.

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3028, 2957, 1747, 1622, 1502, 1437, 1410, 1382, 1352, 1285, 1229, 1200, 1152, 1071, 1029, 941$ .

**3,5-Dihydro-6-8-(1'-trifluoromethansulfonyl-4'-dehydropyridinyl)hydroxy-5-oxo-2H-thiazolo[3,2-a]pyridine-3*R*-carbonsäuremethylester (**77**)**



Verbindung **77**

$C_{15}H_{13}F_3N_2O_6S_2$

[438.41]

Verbindung **76** (1.10 g, 2.22 mmol) wurde in absolutem DMF gelöst und 16 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde mit Wasser versetzt, die Lösung auf 4 °C gekühlt und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Auf diese Weise wurde das substituierte Hydroxypyridinon **77** mit einer Ausbeute von 86% erhalten (840 mg, 1.91 mmol). Zudem konnten aus Methanol geeignete Einkristalle für die Röntgenstrukturanalyse erhalten werden.

**DC:**  $R_f = 0.35$  (EtOAc/Toluol 3:1).

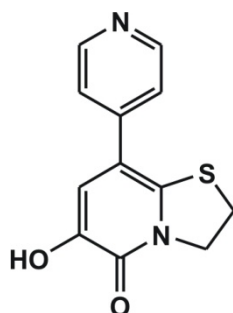
**$^1H$ -NMR:** 500 MHz,  $DMSO_{d6}$ :  $\delta = 9.27$  (s, 1 H, 6-OH), 6.75-6.68 (m, 2 H, 11-H), 6.59 (s, 1 H, 7-H), 5.57 (dd,  $^3J_{3-H,2-H^{proS}} = 2.2$  Hz,  $^3J_{3-H,2-H^{proR}} = 8.7$  Hz, 1 H, 3-H), 5.24-5.15 (m, 2 H, 10-H), 3.97-3.91 (m, 1 H, 9-H), 3.72 (s, 3 H, OMe), 3.86 (dd,  $^3J_{2-H^{proR},3-H} = 8.7$  Hz,  $^2J_{gem} = 11.9$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 3.72 (s, 3 H, OMe), 3.61 (dd,  $^3J_{2-H^{proS},3-H} = 2.2$  Hz,  $^2J_{gem} = 11.9$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>).

**$^{13}C$ -NMR:** 125 MHz,  $DMSO_{d6}$ :  $\delta = 168.5$  ( $CO_2Me$ ), 156.5 (C-5), 144.2 (C-6), 132.3 (C-8a), 121.4 (C-11), 117.3 (C-7), 111.5 (C-10), 62.5 (C-3), 52.9 (OMe), 34.7 (C-9), 31.8 (C-2).

**ESI-MS:**  $m/z = 461$   $[M+Na^+]$ , **HR:** ber.: 461.0059, gef.: 461.0058.

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3233, 2966, 1752, 1686, 1643, 1534, 1444, 1411, 1387, 1355, 1291, 1231, 1211, 1180, 1156, 1126, 1079, 1045, 1023, 967, 943.

**2,3-Dihydro-6-hydroxy-8-(4'-pyridinyl)thiazolo[3,2-a]pyridin-5-on (78)**



Verbindung **78**

C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S

[246.28]

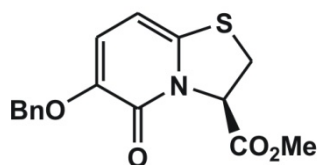
Das Dehydropyridin **74** (100 mg, 0.26 mmol) wurde in absolutem DMSO (4 mL) gelöst und bei RT mit Kalium-*tert*-butanolat (88 mg, 0.78 mmol, 3.0 eq) und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit gesättigter Kochsalzlösung versetzt, die ausgefallenen Salze abgetrennt, die Lösung mit Amberlyst auf pH 6-7 gebracht und mit EtOAc extrahiert. Da das Produkt sich noch in der wässrigen Phase befand, wurde diese mit Pentan überschichtet und kühl gestellt. Der gebildete Niederschlag wurde abgetrennt und als das Pyridinderivat **78** identifiziert (20 mg, 0.08 mmol, 31%).

**DC:**  $R_f$  = 0.60 (EtOAc/MeOH 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta$  = 9.29 (s, 1 H, 6-OH), 8.59 (dd,  $^3J_{11-H,10-H}$  = 4.5 Hz,  $^4J_{11-H,11-H'}$  = 1.8 Hz, 2 H, 11-H), 7.40 (dd,  $^3J_{10-H,11-H}$  = 4.5 Hz,  $^3J_{10-H,10-H'}$  = 1.8 Hz, 2 H, 10-H), 6.96 (s, 1 H, 7-H), 4.45 (t,  $^3J_{3-H,2-H}$  = 7.3 Hz, 2 H, 3-H), 3.48 (t,  $^3J_{2-H,3-H}$  = 7.3 Hz, 2 H, 2-H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO<sub>d6</sub> (aus HMBC):  $\delta$  = 157.0 (C-5), 147.9 (C-11), 145.3 (C-9), 144.1 (C-6), 135.3 (C-8a), 121.9 (C-10), 116.6 (C-7), 110.2 (C-8), 51.3 (C-3), 28.8 (C-2).

**ESI-MS:**  $m/z$  = 247 [M+H<sup>+</sup>], HR: ber.: 247.0536, gef.: 247.0533.

**(R)-6-(Benzyloxy)-3,5-dihydro-5-oxo-2H-thiazolo[3,2-a]pyridin-3-carbonsäuremethylester (79)**Verbindung **79** $C_{16}H_{15}NO_4S$ 

[317.36]

Das Hydroxypyridinon **39** (50 mg, 2.20 mmol) wurde in absolutem DMF gelöst, bei 0 °C mit NaH (12 mg, 0.29 mmol, 1.3 eq) sowie Benzylbromid (34  $\mu$ L, 0.29 mmol, 1.3 eq) versetzt und die Reaktionslösung 3 h im Eisbad gerührt. Die Lösung wurde mit EtOAc verdünnt und die Reaktion durch die Zugabe von Eis beendet. Die wässrige Phase wurde 3 x mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt, so dass 56% des Benzylderivats **79** in Form eines orangenen Öls (39 mg, 0.12 mmol) sowie 26% der Dehydroaminosäure **80** (23 mg, 0.06 mmol) isoliert werden konnten.

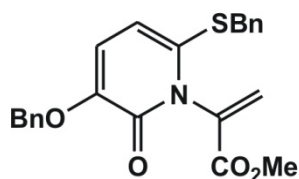
**DC:**  $R_f = 0.68$  (EtOAc/Toluol 4:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{DMSO}_{d6}$ :  $\delta = 7.41\text{--}7.32$  (m, 5 H, Ph), 6.92 (d,  $^3J_{7\text{-H},8\text{-H}} = 7.9$  Hz, 1 H, 7-H), 6.15 (d,  $^3J_{8\text{-H},7\text{-H}} = 7.9$  Hz, 1 H, 8-H), 5.56 (dd,  $^3J_{3\text{-H},2\text{-H}^t} = 8.7$  Hz,  $^3J_{3\text{-H},2\text{-H}^h} = 2.1$  Hz, 1 H, 3-H), 5.00 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.90 (dd,  $^3J_{2\text{-H}^t,3\text{-H}} = 8.7$  Hz,  $^2J_{\text{gem}} = 11.9$  Hz, 1 H, 2-H<sup>t</sup>), 3.72 (s, 3 H, OMe), 3.58 (dd,  $^3J_{2\text{-H}^h,3\text{-H}} = 2.1$  Hz,  $^2J_{\text{gem}} = 11.9$  Hz, 1 H, 2-H<sup>h</sup>).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 125 MHz,  $\text{DMSO}_{d6}$ :  $\delta = 168.5$  ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 156.4 (C-5), 144.6 (C-6), 137.4 (C-8a), 136.5 ( $\text{C}^{q,\text{Ph}}$ ), 128.3 (2 x C-Ph), 127.9 (C-Ph), 127.8 (2 x C-Ph), 118.2 (C-7), 97.8 (C-8), 70.1 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 62.5 (C-3), 52.8 (OMe), 31.7 (C-2).

**ESI-MS:**  $m/z = 340$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ], **HR:** ber.: 340.0614, gef.: 340.0615.

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3036, 2954, 1752, 1638, 1590, 1536, 1498, 1458, 1445, 1435, 1404, 1386, 1353, 1302, 1270, 1178, 1129, 1083, 1067, 1028, 1004, 966$ .

**Methyl 2-(3-(benzyloxy)-6-(benzylthio)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)acrylat (80)**Verbindung **80** $C_{23}H_{21}NO_4S$ 

[407.48]

Das Hydroxypyridinon **39** (50 mg, 2.20 mmol) wurde in absolutem DMF gelöst, bei 0 °C mit NaH (12 mg, 0.29 mmol, 1.3 eq) sowie Benzylbromid (34 µL, 0.29 mmol, 1.3 eq) versetzt und die Reaktionslösung für 3 h im Eisbad gerührt. Die Lösung wurde mit EtOAc verdünnt und die Reaktion durch die Zugabe von Eis beendet. Die wässrige Phase wurde 3x mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt, so dass 56% des Benzylderivats **79** (39 mg, 0.12 mmol) sowie 26% der Dehydroaminosäure **80** (23 mg, 0.06 mmol) im Form eines orangenen Öls als Nebenprodukt isoliert werden konnten.

**DC:**  $R_f = 0.45$  (EtOAc/MeOH 5:1).

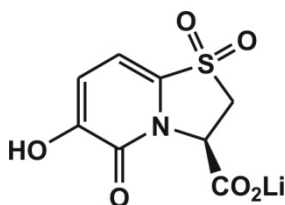
**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{DMSO}_{d6}$ :  $\delta = 7.43\text{--}7.23$  (m, 10 H, 2 x Ph), 6.90 (d,  $^3J_{7\text{-H},8\text{-H}} = 7.9$  Hz, 1 H, 7-H), 6.69 (d,  $^2J_{\text{gem}} = 1.2$  Hz, 1 H, 2-H<sup>t</sup>), 6.21 (d,  $^3J_{8\text{-H},7\text{-H}} = 7.9$  Hz, 1 H, 8-H), 6.07 (d,  $^2J_{\text{gem}} = 1.2$  Hz, 1 H, 2-H<sup>h</sup>), 5.02 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.10 (d,  $^2J_{\text{gem}} = 12.5$  Hz, 1 H,  $\text{SCH}_2\text{Ph}$ ), 4.03 (d,  $^2J_{\text{gem}} = 12.5$  Hz, 1 H,  $\text{SCH}_2\text{Ph}$ ), 3.71 (s, 3 H, OMe).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 125 MHz,  $\text{DMSO}_{d6}$ :  $\delta = 162.8$  ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 157.6 (C-5), 146.7 (C-6), 136.2 ( $\text{C}^{q,\text{Ph}}$ ), 135.8 ( $\text{C}^{q,\text{Ph}}$ ), 134.8 (C-3), 133.5 (C-8a), 129.4 (C-2), 129.0, 128.8, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.4 (10x C-Ph), 115.5 (C-7), 108.0 (C-8), 69.9 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 52.6 (OMe), 38.7 ( $\text{SCH}_2\text{Ph}$ ).

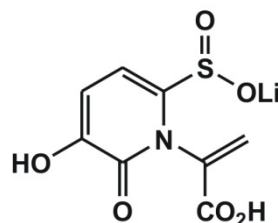
**ESI-MS:**  $m/z = 430$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ], **HR:** ber.: 430.1084, gef.: 430.1089.

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3030, 2952, 2926, 1731, 1652, 1596, 1528, 1495, 1453, 1437, 1409, 1376, 1315, 1258, 1202, 1178, 1149, 1070, 1026, 992, 957, 910$ .

**(R)-3,5-Dihydro-6-hydroxy-5-oxo-2H-thiazolo[3,2-a]pyridin-3-lithiumcarboxylat-1,1-dioxid (81)/ Lithium-1-(1-carboxyvinyl)-1,6-dihydro-5-hydroxy-6-oxopyridin-2-sulfinat (82)**

Verbindung **81** $C_8H_6LiNO_6S$ 

[251.14]

Verbindung **82** $C_8H_6LiNO_6S$ 

[251.14]

Das Hydroxypyridinon **55** (50 mg, 0.19 mmol) wurde in Dioxan gelöst, mit 1 N LiOH (0.39 mL, 0.39 mmol, 2.0 eq) versetzt und bei RT gerührt. Nach wenigen Stunden fiel ein weißer Niederschlag aus, der isoliert und getrocknet wurde. Man erhielt ein 2:1-Gemisch des Lithiumcaboxylats **81** und der Dehydroamino­säure **82**.

**$^1H$ -NMR (81):** 600 MHz,  $D_2O$ :  $\delta$  = 7.00 (d,  $^3J_{7-H,8-H}$  = 7.9 Hz, 1 H, 7-H), 6.57 (d,  $^3J_{8-H,7-H}$  = 7.9 Hz, 1 H, 8-H), 5.38 (dd,  $^3J_{3-H,2-H^t}$  = 9.3 Hz,  $^3J_{3-H,2-H^h}$  = 1.8 Hz, 1 H, 3-H), 4.09 (dd,  $^3J_{2-H^t,3-H}$  = 9.3 Hz,  $^2J_{gem}$  = 13.6 Hz, 1 H, 2-H<sup>t</sup>), 3.92 (dd,  $^3J_{2-H^h,3-H}$  = 1.8 Hz,  $^2J_{gem}$  = 13.6 Hz, 1 H, 2-H<sup>h</sup>).

**$^{13}C$ -NMR (81):** 150 MHz,  $D_2O$  (aus HMBC):  $\delta$  = 172.4 (CO<sub>2</sub>Li), 162.8 (C-5), 160.3 (C-6), 143.3 (C-8a), 139.2 (C-3), 126.7 (C-2), 114.2 (C-8), 104.2 (C-7).

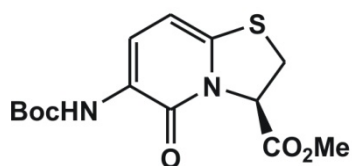
**$^1H$ -NMR (82):** 600 MHz,  $D_2O$ :  $\delta$  = 6.83 (d,  $^3J_{7-H,8-H}$  = 7.9 Hz, 1 H, 7-H), 6.63 (d,  $^3J_{8-H,7-H}$  = 7.9 Hz, 1 H, 8-H), 6.63 (d,  $^2J_{gem}$  = 0.6 Hz, 2-H), 5.81 (d,  $^2J_{gem}$  = 0.6 Hz, 2-H).

**$^{13}C$ -NMR (82):** 150 MHz,  $D_2O$  (aus HMBC):  $\delta$  = 168.9 (CO<sub>2</sub>H), 161.7 (C-6), 157.4 (C-5), 133.5 (C-8a), 122.0 (C-8), 108.1 (C-7), 56.35 (C-3), 52.3 (C-2).

**(–)ESI-MS:**  $m/z$  = 450 [M-H], HR: ber.: 249.9992, gef.: 249.9998.



**(3R)-6-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-oxo-2,3-dihydro-5H-[1,3]thiazolo[3,2- $\alpha$ ]pyridin-3-carbonsäuremethylester (83)**

Verbindung **83**C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

[326.37]

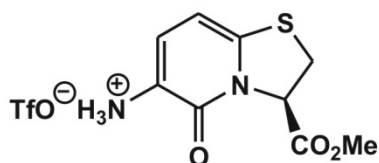
Das Boc-geschützte Pyridonderivat **83** wurde nach Literatur<sup>[95]</sup> in 3 Stufen ausgehend vom bityklichen Thiazolidinlactam **27** synthetisiert. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta$  = 7.74 (d,  $^3J_{7-H,8-H}$  = 7.9 Hz, 1 H, 7-H), 7.71 (s, 1 H, NH), 6.30 (d,  $^3J_{8-H,7-H}$  = 7.9 Hz, 1 H, 8-H), 5.61 (dd,  $^3J_{3-H,2-H^t}$  = 8.9 Hz,  $^3J_{3-H,2-H^h}$  = 2.1 Hz, 1 H, 3-H), 3.92 (dd,  $^3J_{2-H^t,3-H}$  = 8.9 Hz,  $^2J_{gem}$  = 12.0 Hz, 1 H, 2-H<sup>t</sup>), 3.72 (s, 3 H, OMe), 3.62 (dd,  $^3J_{2-H^h,3-H}$  = 2.1 Hz,  $^2J_{gem}$  = 12.0 Hz, 1 H, 2-H<sup>h</sup>), 1.45 (s, 9 H, <sup>t</sup>Bu-H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta$  = 168.5 (CO<sub>2</sub>Me), 156.4 (C-5), 152.5 (CO<sup>t</sup>Bu), 139.0 (C-8a), 124.9 (C-6), 123.5 (C-7), 99.5 (C-8), 79.9 (C-<sup>t</sup>Bu<sup>q</sup>), 63.0 (C-3), 53.2 (OMe), 31.7 (C-2), 28.1 (C-<sup>t</sup>Bu).

**ESI-MS:**  $m/z$  = 349 [M+Na<sup>+</sup>], HR: gef.: 349.0822, ber.: 349.0829.

**(R)-6-Ammoniumtriflat-3,5-dihydro-5-oxo-2H-thiazolo[3,2-a]pyridin-3-carbonsäuremethylester (84)**

Verbindung **84**C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>8</sub>

[215.20]

Verbindung **83** (100 mg, 0.31 mmol) wurde in absolutem DCM (2 mL) gelöst und bei RT mit TMSOTf (55.5  $\mu$ L, 0.31 mmol, 1.0 eq) versetzt. Nach 20 Minuten wurde der gebildete Niederschlag abfiltriert und getrocknet. Man erhielt das Ammoniumtriflat **84** mit einer Ausbeute von 83% (96 mg, 0.26 mmol).

**Schmelzpunkt:** 179 °C (Zersetzung).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta$  = 7.13 (d + bs,  $^3J_{7-H,8-H}$  = 7.6 Hz, 3 H, 7-H, NH<sub>3</sub>), 6.29 (d,  $^3J_{7-H,8-H}$  = 7.6 Hz, 1 H, 8-H), 5.63 (dd,  $^3J_{3-H,2-H^t}$  = 8.0 Hz,  $^3J_{3-H,2-H^h}$  = 2.1 Hz, 1 H, 3-H), 3.94 (dd,  $^3J_{2-H^t,3-H}$  = 8.9 Hz,  $^2J_{gem}$  = 11.9 Hz, 1 H, 2-H<sup>t</sup>), 3.72 (s, 3 H, OMe), 3.64 (dd,  $^3J_{2-H^h,3-H}$  = 2.1 Hz,  $^2J_{gem}$  = 11.9 Hz, 1 H, 2-H<sup>h</sup>).

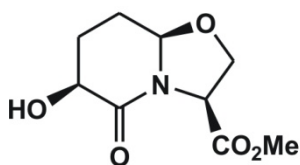
**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO<sub>d6</sub> (soweit möglich aus HMBC):  $\delta$  = 168.6 (CO<sub>2</sub>Me), 157.3 (C-5), 125.7 (C-7), 99.5 (C-8), 62.7 (C-3), 53.0 (OMe), 32.0 (C-2).

**ESI-MS:**  $m/z$  = 227 [M+Na<sup>+</sup>], **HR:** ber.: 227.0485, gef.: 227.0486.

**IR:** KBr;  $\tilde{\nu}$  = 3040, 2990, 2960, 1740, 1662, 1591, 1541, 1445, 1383, 1359, 1280, 1233, 1176, 1031.

**Elementaranalyse:** ber.: C: 31.92, N: 7.44, H: 2.95,  
gef.: C: 31.42, N: 7.24, H: 3.28.

#### Methyl (3*S*,6*S*,8*aR*)-hexahydro-6-hydroxy-5-oxo-2*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine-3-carboxylat (**85**)



Verbindung **85**

C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>8</sub>

[215.20]

Das Hydroxypyridinon **67** (82 mg, 0.38 mmol) wurde in Methanol gelöst, mit Ru/C (82 mg) versetzt und nach dreimaligem Spülen des Autoklaven mit H<sub>2</sub> bei 50 °C für 24 h und 12 bar H<sub>2</sub> gerührt. Der Katalysator wurde über Kieselgur abfiltriert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/Toluol 3:1→5:1). Das Produkt **85** ließ sich in Form eines hellen Schaums mit einer Ausbeute von 65% erhalten (54 mg, 0.25 mmol).

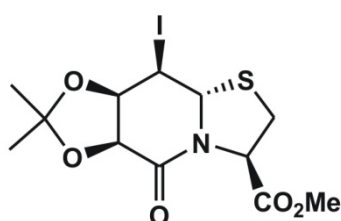
**<sup>1</sup>H-NMR:** 600 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta$  = 5.31 (d,  $^3J_{6-OH,6-H}$  = 4.6 Hz, 1 H, 6-OH), 4.84 (dd,  $^3J_{8a-H,8-H^{proS/proR}}$  = 4.5 Hz,  $^3J_{8a-H,8-H^{proS/proR}}$  = 8.6 Hz, 1 H, 8a-H), 4.34 (dd,  $^3J_{3-H,2-H^{proS}}$  = 1.4 Hz,  $^3J_{3-H,2-H^{proR}}$  = 7.1 Hz, 1 H, 3-H), 4.17 (dd,  $^4J_{2-H^{proS},8a-H}$  = 0.6 Hz,  $^3J_{2-H^{proS},3-H}$  = 1.4 Hz,  $^2J_{gem}$  = 9.5 Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 4.04 (dd,  $^3J_{2-H^{proR},3-H}$  = 7.1 Hz,  $^2J_{gem}$  = 9.5 Hz, 1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 3.94 (ddd,  $^3J_{6-H,7-H^{proS/proR}}$  =  $^3J_{6-H,7-H^{proS/proR}}$  = 5.8 Hz,  $^3J_{6-H,6-OH}$  = 4.6 Hz, 1 H, 6-H), 3.63 (s, 3 H, OMe), 2.11-2.05 (m, 1 H, 8-H<sup>proS</sup>), 1.97-1.81 (m, 1 H, 7-H<sup>proR</sup>), 1.75-1.70 (m, 2 H, 8-H<sup>proR</sup>, 7-H<sup>proS</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta$  = 170.1 (CO<sub>2</sub>Me), 168.8 (C-5), 87.1 (C-8a), 69.0 (C-2), 65.2 (C-6), 55.8 (C-3), 52.0 (OMe), 25.8 (C-7), 24.3 (C-8).

**ESI-MS:**  $m/z$  = 238 [M+Na<sup>+</sup>], **HR:** ber.: 238.0688, gef.: 238.0688.

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3377, 2956, 2913, 2893, 1738, 1636, 1468, 1435, 1412, 1392, 1358, 1318, 1292, 1268, 1231, 1198, 1172, 1122, 1091, 1057, 1007, 983, 964.

**8a(S)H-8(R)-Iodo-(6S,7R)-O-isopropyliden-5oxo-hexahydro-thiazolo[3,2-a]pyridin-3(R)-carbonsäure-methylester (86)**



Verbindung **86**

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>INO<sub>5</sub>S

[293.34]

Das Acetonid **20** (500 mg, 1.65 mmol), Iod (1.26 g, 4.95 mmol, 3.0 eq), Imidazol (450 mg, 6.66 mmol, 4.0 eq) und Triphenylphosphin (1.73 g, 6.66 mmol, 4.0 eq) wurden in absolutem Toluol (80 mL) gelöst, 2 h refluxiert und weitere 12 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (100 mL) versetzt und 30 min bei RT gerührt. Dann wurde solange mit Iod versetzt, bis sich die organische Phase braun färbte, abermals 30 min gerührt und die organische Phase 3 x mit Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/Toluol 4:1). Man erhielt das gewünschte Produkt **86** mit einer Ausbeute von 22% (150 mg, 0.36 mmol).

**DC:**  $R_f$  = 0.61 (EtOAc/Toluol 4:1).

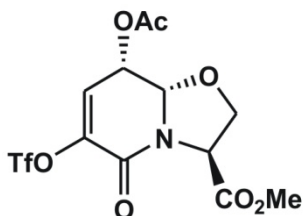
**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta$  = 5.34 (dd,  $^3J_{3-H,2-H^{proS}}$  = 7.3 Hz,  $^3J_{3-H,2-H^{proR}}$  = 4.8 Hz, 1 H, 3-H), 5.20 (d,  $^3J_{8a-H,8-H}$  = 10.6 Hz, 1 H, 8a-H), 4.66 (d,  $^3J_{7-H,6-H}$  = 5.7 Hz,  $^3J_{7-H,8-H}$  = 2.3 Hz, 1 H, 7-H), 4.58 (dd,  $^3J_{8-H,8a-H}$  = 10.6 Hz,  $^3J_{8-H,7-H}$  = 2.3 Hz, 1 H, 8-H), 4.47 (d,  $^3J_{6-H,7-H}$  = 5.7 Hz, 1 H, 6-H), 3.68 (s, 3 H, OMe), 3.33 (dd,  $^3J_{2-H^{proS},3-H}$  = 7.3 Hz,  $^2J_{gem}$  = 11.5 Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 3.10 (dd,  $^3J_{2-H^{proR},3-H}$  = 4.8 Hz,  $^2J_{gem}$  = 11.5 Hz, 1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 1.40 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 1.36 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** 125 MHz,  $\text{DMSO}_{\text{d}_6}$ :  $\delta$  = 169.7 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 164.5 (C-5), 109.5 ( $\text{C}^{q,\text{isopr.}}$ ), 77.6 (C-7), 73.3 (C-6), 64.2 (C-8a), 63.0 (C-3), 52.5 (OMe), 28.5 (C-2), 26.5 ( $\text{CH}_3^{\text{proS}}$ ), 25.5 ( $\text{CH}_3^{\text{proR}}$ ), 23.2 (C-8).

**ESI-MS:**  $m/z$  = 436 [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ], **HR:** ber.: 468.9867, gef.: 436.9869.

**IR**  $\tilde{\nu}$  = 3056, 2990, 1738, 1671, 1590, 1484, 1437, 1311, 1273, 1182, 1119, 1094, 1071, 1026, 995, 925.

**(3*S*,8*S*,8a*S*)-3-(Methoxycarbonyl)-8-acetoxy-3,5,8,8a-tetrahydro-5-oxo-2H-oxazolo[3,2-*a*]-pyridin-6-yl-trifluoromethansulfonat (**87**)**



Verbindung **87**

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_9\text{S}$

[403.29]

Das Diol **89** (132 mg, 0.46 mmol) wurde in absolutem DCM/Pyridin 4:1 (25 mL) gelöst und unter Eisbadkühlung mit Triflattanhydrid (166  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol, 2.2 eq), verdünnt in 1 mL absolutem DCM, versetzt. Das Eisbad wurde nach 20 min entfernt und weitere 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch die Zugabe von Eiswasser (50 mL) beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase nochmals mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/Toluol 1:1). Man erhielt das Produkt **87** als gelbliches Harz in 79% Ausbeute (0.36 mmol, 146 mg).

**DC:**  $R_f$  = 0.58 (EtOAc/Toluol 1:1).

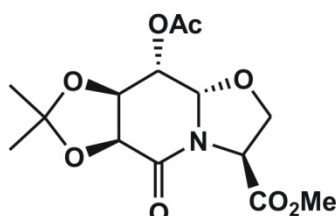
**$^1\text{H}$ -NMR:** 500 MHz,  $\text{DMSO}_{\text{d}_6}$ :  $\delta$  = 7.12 (d,  $^3J_{7\text{-H},8\text{-H}}$  = 6.9 Hz, 1 H, 7-H), 5.79 (dd,  $^3J_{8\text{-H},7\text{-H}}$  = 6.9 Hz,  $^3J_{8\text{-H},8a\text{-H}}$  = 3.5 Hz, 1 H, 8-H), 5.48 (d,  $^3J_{8a\text{-H},8\text{-H}}$  = 3.5 Hz, 1 H, 8a-H), 4.92 (dd,  $^3J_{3\text{-H},2\text{-H}^{\text{proS}}}$  = 4.2 Hz,  $^3J_{3\text{-H},2\text{-H}^{\text{proR}}}$  = 7.3 Hz, 1 H, 3-H), 4.44 (dd,  $^3J_{2\text{-H}^{\text{proR}},3\text{-H}}$  = 7.3 Hz,  $^2J_{\text{gem}}$  = 8.7 Hz, 1 H, 2- $\text{H}^{\text{proR}}$ ), 4.16 (dd,  $^3J_{2\text{-H}^{\text{proS}},3\text{-H}}$  = 4.2 Hz,  $^2J_{\text{gem}}$  = 8.7 Hz, 1 H, 2- $\text{H}^{\text{proS}}$ ), 3.72 (s, 3 H, OMe), 2.07 (s, 3 H, Ac- $\text{CH}_3$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta$  = 169.0 (CO<sup>Ac</sup>), 169.2 (CO<sub>2</sub>Me), 153.1 (C-5), 143.2 (C-6), 124.2 (C-7), 85.3 (C-8a), 70.5 (C-2), 61.9 (C-8), 52.4 (OMe), 20.3 (Ac-CH<sub>3</sub>).

**ESI-MS:**  $m/z$  = 426 [M+Na<sup>+</sup>], **HR:** ber.: 426.0077, gef.: 426.0087.

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2962, 1747, 1698, 1649, 1426, 1372, 1285, 1259, 1201, 1162, 1127, 1079, 1042, 1014, 928, 863, 842.

**(3*S*,6*S*,7*R*,8*S*,8*aS*)-8-Acetoxy-6,7-isopropyliden-5-oxohexa-hydro-2*H*-[1,3]-oxazolo[3,2-*a*]-pyridin-3-carbonsäuremethylester (**88**)**



Verbindung **88**

C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>8</sub>

[329.30]

Der Alkohol **65** (1.01 g, 3.52 mmol, 1.0 eq) wurde in absolutem Pyridin (40 mL) gelöst und unter Eisbadkühlung mit Essigsäureanhydrid (664  $\mu$ L, 7.03 mmol, 2.0 eq) sowie katalytischen Mengen DMAP versetzt. Nach 15 min wurde auf RT erwärmt und die Reaktion nach weiteren 2.5 h bei RT durch die Zugabe von Wasser beendet. Die wässrige Phase wurde 3 x mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (EtOAc/Toluol 3:1) erhielt man das Produkt **88** mit einer Ausbeute von 88% (3.09 mmol, 1.02 g).

**DC:**  $R_f$  = 0.74 (EtOAc/Toluol 3:1).

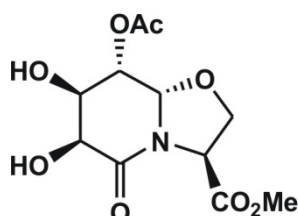
**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta$  = 5.39 (dd,  $^3J_{8-H,7-H}$  = 2.9 Hz,  $^3J_{8-H,8a-H}$  = 2.1 Hz, 1 H, 8-H), 5.25 (d,  $^3J_{8a-H,8-H}$  = 2.1 Hz, 1 H, 8a-H), 4.75 (dd,  $^3J_{3-H,2-H^{proS}}$  = 5.7 Hz,  $^3J_{3-H,2-H^{proR}}$  = 7.6 Hz, 1 H, 3-H), 4.56 (d,  $^3J_{6-H,7-H}$  = 6.3 Hz, 1 H, 6-H), 4.53 (dd,  $^3J_{7-H,8-H}$  = 2.9 Hz,  $^3J_{7-H,6-H}$  = 6.3 Hz, 1 H, 7-H), 4.32 (dd,  $^3J_{2-H^{proR},3-H}$  = 7.6 Hz,  $^2J_{gem}$  = 8.7 Hz, 1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 3.97 (dd,  $^3J_{2-H^{proS},3-H}$  = 5.7 Hz,  $^2J_{gem}$  = 8.7 Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 3.69 (s, 3 H, OMe), 2.03 (s, 3 H, Ac-CH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 1.32 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta$  = 169.4 (CO<sub>2</sub>Me), 169.2 (CO<sup>Ac</sup>), 163.7 (C-5), 110.5 (C<sup>q,Isopr.</sup>), 84.4 (C-8a), 73.2 (C-6), 72.5 (C-7), 68.1 (C-2), 66.8 (C-8), 55.6 (C-3), 52.5 (OMe), 26.0 (CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 24.3 (CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>), 20.5 (Ac-CH<sub>3</sub>).

**ESI-MS:**  $m/z$  = 330 [M+H<sup>+</sup>], **HR:** ber.: 330.1183, gef.: 330.1186.

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2992, 2966, 2940, 1764, 1748, 1682, 1434, 1375, 1356, 1315, 1293, 1198, 1158, 1129, 1107, 1052, 996, 976, 933, 903.

**(3*S*,6*S*,7*R*,8*S*,8*aS*)-8-Acetoxy-hexahydro-6,7-dihydroxy-5-oxo-2H-oxazolo[3,2-*a*]pyridin-3-carbonsäuremethylester (89)**



Verbindung **89**

C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>8</sub>

[289.24]

Das Acetonid **88** (225 mg, 0.68 mmol) wurde in DCM (8 mL) gelöst und mit TFA (4 mL) versetzt und 17 h bei RT gerührt. Da die Reaktion noch nicht vollständig war, wurde mit Wasser (1 mL) versetzt und 6 h im Ultraschallbad behandelt, sowie weitere 17 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/Toluol 5:1). Man erhielt das Diol **89** als farblosen Schaum in 73% Ausbeute (0.50 mmol, 143 mg).

**DC:**  $R_f$  = 0.57 (EtOAc/MeOH 5:1).

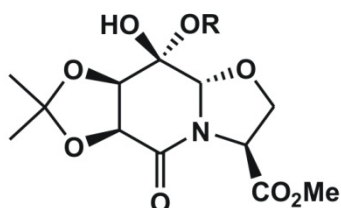
**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta$  = 5.87 (d,  $^3J_{7-OH,7-H}$  = 4.0 Hz, 1 H, 7-OH), 5.67 (d,  $^3J_{6-OH,6-H}$  = 6.4 Hz, 1 H, 6-OH), 5.32 (dd,  $^3J_{8-H,7-H}$  = 5.0 Hz,  $^3J_{8-H,8a-H}$  = 3.0 Hz, 1 H, 8-H), 5.20 (d,  $^3J_{8a-H,8-H}$  = 3.0 Hz, 1 H, 8a-H), 4.61 (dd,  $^3J_{3-H,2-H^{proS}}$  = 6.1 Hz,  $^3J_{3-H,2-H^{proR}}$  = 8.1 Hz, 1 H, 3-H), 4.36 (pt,  $^3J_{2-H^{proR},3-H}$  =  $^2J_{gem}$  = 8.5 Hz, 1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 4.11-4.07 (m, 1 H, 7-H), 4.05-4.00 (m, 1 H, 6-H), 3.87 (dd,  $^3J_{2-H^{proS},3-H}$  = 6.1 Hz,  $^2J_{gem}$  = 8.5 Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 3.68 (s, 3 H, OMe), 2.04 (s, 3 H, Ac-CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta$  = 170.1 (CO<sub>2</sub>Me), 169.2 (CO<sup>Ac</sup>), 167.4 (C-5), 84.9 (C-8a), 86.4 (C-2), 67.9 (C-7), 67.4 (C-6), 67.2 (C-8), 55.3 (C-3), 52.3 (OMe), 20.6 (Ac-CH<sub>3</sub>).

**ESI-MS:**  $m/z = 312$   $[M+Na^+]$ , **HR:** ber.: 312.0690, gef.: 312.0697.

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3394, 2958, 1744, 1649, 1460, 1438, 1371, 1306, 1211, 1180, 1109, 1074, 1042, 994, 916, 833$ .

**(3*S*,6*S*,7*R*,8*aS*)-8-Dihydroxy-6,7-isopropyliden-5-oxo-hexa-hydro-2*H*-[1,3]-oxazolo[3,2-*a*]-pyridin-3-carbonsäuremethylester (90a) und (3*S*,6*S*,7*R*,8*S*,8*aS*)-8-Hydroxy-8-methoxy-6,7-isopropyliden-5-oxo-hexa-hydro-2*H*-[1,3]-oxazolo[3,2-*a*]pyridin-3-carbonsäuremethylester (91)**



Verbindung **90a** (R = H) + **91** (R = Me)

$C_{12}H_{17}NO_8$

$C_{13}H_{19}NO_8$

[303.26]

[317.29]

Absolutes DMSO (64.5  $\mu$ L, 0.90 mmol, 1.6 eq) wurde in absolutem DCM gelöst und auf  $-60^\circ\text{C}$  gekühlt. TFAA (126  $\mu$ L, 0.90 mmol, 1.6 eq) wurde langsam in zwei Portionen zugegeben und die Lösung 10 min gerührt. Nach Zugabe des in absolutem DCM (2 mL) gelösten Alkohols **65** (165 mg, 0.57 mmol, 1.0 eq) über einen Zeitraum von 20 min wurde weitere 1.5 h bei  $-60^\circ\text{C}$  gerührt. Im Anschluss ließ man die Reaktionslösung im Eisbad innerhalb von 40 min auftauen, versetzte mit 1.5 mL 1 N HCl und verdünnte mit Wasser (5 mL). Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Da sich das Produkt nicht in die organische Phase bringen ließ, wurde die wässrige Phase vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in Methanol gelöst und auf Kieselgur aufgebracht. Die folgende säulenchromatographische Reinigung (EtOAc/Toluol 3:1) lieferte 88 mg eines 1:1-Gemisches aus Hydrat **90a** und Halbacetal **91**.

**DC:**  $R_f = 0.20$  (EtOAc/Toluol 3:1).

**$^1\text{H-NMR}$  (90a):** 500 MHz,  $\text{DMSO}_{d6}$ :  $\delta = 6.76$  (s, 1 H, OH), 6.30 (s, 1 H, OH), 4.73 (s, 1 H, 8a-H), 4.72 (dd,  $^3J_{3\text{-H},2\text{-H}^{\text{proS}}} = 5.8$  Hz,  $^3J_{3\text{-H},2\text{-H}^{\text{proR}}} = 7.5$  Hz, 1 H, 3-H), 4.37 (d,  $^3J_{6\text{-H},7\text{-H}} = 6.2$  Hz, 1 H, 6-H), 4.33 (dd,  $^3J_{2\text{-H}^{\text{proR}},3\text{-H}} = 7.5$  Hz,  $^2J_{\text{gem}} = 8.2$  Hz, 1 H, 2-H $^{\text{proR}}$ ), 4.25 (d,  $^3J_{7\text{-H},6\text{-H}} = 6.2$  Hz, 1 H, 7-H), 3.94 (dd,  $^3J_{2\text{-H}^{\text{proS}},3\text{-H}} = 5.8$  Hz,  $^2J_{\text{gem}} = 8.2$  Hz, 1 H, 2-H $^{\text{proS}}$ ), 3.69 (s, 3 H, OMe), 1.38 (s, 3 H,  $\text{CH}_3^{\text{proS}}$ ), 1.31 (s, 3 H,  $\text{CH}_3^{\text{proR}}$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR (90a):** 125 MHz, DMSO<sub>d6</sub>: 170.2 (CO<sub>2</sub>Me), 165.3 (C-5), 110.6 (C<sup>q,Isopr.</sup>), 91.6 (C-8), 87.4 (C-8a), 78.1 (C-6), 75.5 (C-7), 76.5 (C-2), 55.9 (C-3), 52.5 (CO<sub>2</sub>Me), 26.6 (CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 25.3 (CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

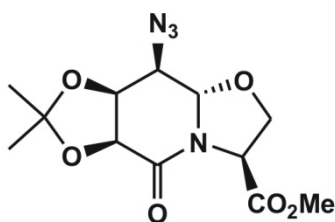
**ESI-MS (90a):**  $m/z$  = 304 [M+H<sup>+</sup>], **HR:** ber.: 304.1027, gef.: 304.1034.

**<sup>1</sup>H-NMR (91):** 500 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta$  = 6.62 (s, 1 H, OH), 4.74 (s, 1 H, 8a-H), 4.72 (dd, <sup>3</sup> $J_{3-H,2-H^{proS}}$  = 5.8 Hz, <sup>3</sup> $J_{3-H,2-H^{proR}}$  = 7.5 Hz, 1 H, 3-H), 4.55 (d, <sup>3</sup> $J_{7-H,6-H}$  = 6.2 Hz, 1 H, 7-H), 4.40 (d, <sup>3</sup> $J_{6-H,7-H}$  = 6.2 Hz, 1 H, 6-H), 4.36 (dd, <sup>3</sup> $J_{2-H^{proR},3-H}$  = 7.5 Hz, <sup>2</sup> $J_{gem}$  = 8.2 Hz, 1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 3.91 (dd, <sup>3</sup> $J_{2-H^{proS},3-H}$  = 5.8 Hz, <sup>2</sup> $J_{gem}$  = 8.2 Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 3.69 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>Me), 3.31 (s, 3 H, OMe), 1.38 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 1.33 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR (91):** 125 MHz, DMSO<sub>d6</sub>: 169.9 (CO<sub>2</sub>Me), 164.8 (C-5), 110.8 (C<sup>q,Isopr.</sup>), 94.7 (C-8), 87.1 (C-8a), 75.1 (C-6), 73.4 (C-7), 76.5 (C-2), 55.9 (C-3), 52.5 (CO<sub>2</sub>Me), 48.5 (OMe), 26.6 (CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 25.3 (CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

**ESI-MS (91):**  $m/z$  = 318 [M+H<sup>+</sup>], **HR:** ber.: 318.1183, gef.: 318.1186.

**(3S,6S,7R,8R,8aS)-8-Azido-6,7-isopropyliden-5-oxohexa-hydro-2H-[1,3]-oxazolo[3,2-a]pyridin-3-carbonsäuremethylester (92)**



Verbindung **92**

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>

[312.28]

Das Triflat **66** (1.53 mg, 3.65 mmol) wurde in DMF (20 mL) gelöst, mit Natriumazid (1.19 g, 18.2 mmol, 5.0 eq) versetzt und 1 h bei 60 °C gerührt. Man versetzte mit H<sub>2</sub>O und extrahierte mit DCM. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (EtOAc/Toluol 3:1) erhielt man das Produkt **92** (897 mg, 2.87 mmol) als weißen Feststoff mit 79% Ausbeute.

**DC:**  $R_f$  = 0.60 (EtOAc/Toluol 3:1).



**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, DMSO<sub>d6</sub>: δ = 5.02 (d, <sup>3</sup>J<sub>8a-H,8-H</sub> = 8.2 Hz, 1 H, 8a-H), 4.67 (dd, <sup>3</sup>J<sub>3-H,2-H<sup>proS</sup></sub> = 6.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3-H,2-H<sup>proR</sup></sub> = 8.1 Hz, 1 H, 3-H), 4.63 (dd, <sup>3</sup>J<sub>7-H,8-H</sub> = 2.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>7-H,6-H</sub> = 5.6 Hz, 1 H, 7-H), 4.52 (d, <sup>3</sup>J<sub>6-H,7-H</sub> = 5.6 Hz, 1 H, 6-H), 4.48 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2-H<sup>proR</sup>,3-H</sub> = 8.1 Hz, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 8.8 Hz, 1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 4.05 (dd, <sup>3</sup>J<sub>8-H,8a-H</sub> = 8.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>8-H,7-H</sub> = 2.5 Hz, 1 H, 8-H), 3.94 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2-H<sup>proS</sup>,3-H</sub> = 6.8 Hz, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 8.8 Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 3.70 (s, 3 H, OMe), 1.37 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 1.33 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

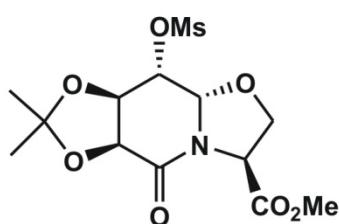
**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO<sub>d6</sub>: δ = 169.3 (CO<sub>2</sub>Me), 163.6 (C-5), 110.7 (C<sup>q,Isopr.</sup>), 85.8 (C-8a), 74.6 (C-6), 73.9 (C-7), 67.6 (C-2), 59.3 (C-8), 55.9 (C-3), 52.5 (OMe), 26.4 (CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 25.4 (CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

**ESI-MS:** *m/z* = 335 [M+Na<sup>+</sup>], HR: ber.: 335.0962, gef.: 335.0962.

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2982, 2957, 2904, 2109, 1730, 1717, 1668, 1455, 1409, 1386, 1376, 1351, 1277, 1254, 1223, 1160, 1102, 1085, 1050, 1025, 998, 954, 939, 921.

**Drehwert:**  $[\alpha]_{589}^{26} = -105.0$ ,  $[\alpha]_{578}^{26} = -110.2$ ,  $[\alpha]_{546}^{26} = -126.7$ ,  $[\alpha]_{436}^{26} = -230.5$   
(c = 1.05 g/100 mL MeOH).

**(3*S*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-8-Methansulfonyl-6,7-isopropyliden-5-oxohexa-hydro-2*H*-[1,3]-oxazolo[3,2-*a*]pyridin-3-carbonsäuremethylester (93)**



Verbindung **93**

C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>9</sub>S

[365.36]

Der Alkohol **65** (100 mg, 0.35 mmol) wurde in absolutem DCM/Pyridin (5:1, 6 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Man versetzte mit Mesylchlorid (54 µL, 0.70 mmol, 2.0 eq) und ließ 1 h bei 0 °C und weitere 1 h bei RT rühren. Da bei der Reaktionskontrolle noch Edukt vorhanden war, wurde abermals mit Mesylchlorid (54 µL, 0.70 mmol, 2.0 eq) versetzt und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Wasser beendet und das Produkt mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, und nach

säulenchromatographischer Aufreinigung (EtOAc/Toluol 3:1) ließ sich das Produkt **93** als weißer Feststoff in 91% Ausbeute (116 mg, 0.32 mmol) isolieren.

**DC:**  $R_f = 0.55$  (EtOAc/Toluol 3:1).

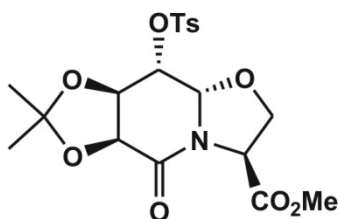
**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{DMSO}_{d6}$ :  $\delta = 5.29$  (d,  $^3J_{8a-H,8-H} = 1.8$  Hz, 1 H, 8a-H), 5.28 (dd,  $^3J_{8-H,7-H} = 2.9$  Hz,  $^3J_{8-H,8a-H} = 1.8$  Hz, 1 H, 8-H), 4.79 (dd,  $^3J_{3-H,2-H^{proS}} = 5.3$  Hz,  $^3J_{3-H,2-H^{proR}} = 7.6$  Hz, 1 H, 3-H), 4.68 (dd,  $^3J_{7-H,8-H} = 2.9$  Hz,  $^3J_{7-H,6-H} = 6.3$  Hz, 1 H, 7-H), 4.65 (d,  $^3J_{6-H,7-H} = 6.3$  Hz, 1 H, 6-H), 4.38 (dd,  $^3J_{2-H^{proR},3-H} = 7.6$  Hz,  $^2J_{gem} = 8.8$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 4.04 (dd,  $^3J_{2-H^{proS},3-H} = 5.4$  Hz,  $^2J_{gem} = 8.8$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 3.70 (s, 3 H, OMe), 3.30 (s, 3 H, Ms-CH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 1.35 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 125 MHz,  $\text{DMSO}_{d6}$ :  $\delta = 169.2$  (CO<sub>2</sub>Me), 163.6 (C-5), 110.9 (C<sup>q,Isopr.</sup>), 84.0 (C-8a), 73.7 (C-8), 73.2 (C-6), 73.1 (C-7), 68.2 (C-2), 55.5 (C-3), 52.5 (OMe), 37.9 (Ms-CH<sub>3</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 24.2 (CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

**ESI-MS:**  $m/z = 388$  [M+Na<sup>+</sup>], **HR:** ber.: 388.0673, gef.: 388.0679.

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3036, 2992, 2959, 2941, 1744, 1667, 1449, 1362, 1347, 1321, 1260, 1175, 1122, 1076, 1046, 1026, 970, 969, 910$ .

**(3S,6S,7R,8S,8aS)-8-*para*-Toluolsulfonyl-6,7-isopropyliden-5-oxohexa-hydro-2H-[1,3]-oxazolo[3,2-*a*]pyridin-3-carbonsäuremethylester (**94**)**



Verbindung **94**

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_9\text{S}$

[441.45]

Der Alkohol **65** (100 mg, 0.35 mmol) wurde in absolutem DCM/Pyridin 5:1 (6 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Man versetzte mit Tosylchlorid (133 mg, 0.70 mmol, 2.0 eq) und ließ 1 h bei 0 °C und weitere 2 h bei RT rühren. Da bei der Reaktionskontrolle noch Edukt vorhanden war, wurde abermals mit Tosylchlorid (133 mg, 0.70 mmol, 2.0 eq) versetzt und 16 h bei RT gerührt. Nach weiteren 6 h bei 50 °C wurde die Reaktion durch die Zugabe von Wasser beendet und das Produkt mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat

getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (EtOAc/Toluol 3:1) erhielt man das Produkt **94** als hellgelben Schaum in 68% Ausbeute (105 mg, 0.24 mmol).

**DC:**  $R_f = 0.70$  (EtOAc/Toluol 3:1).

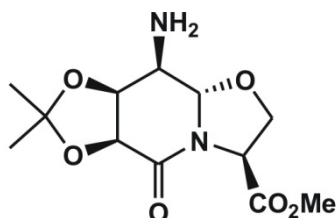
**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ :  $\delta = 7.84$  (dd,  $^3J_{\text{ortho-H, meta-H}} = 8.6$  Hz,  $^4J_{\text{ortho-H, ortho-H}'} = 0.7$  Hz, 2 H, *ortho*-H), 7.48 (dd,  $^3J_{\text{meta-H, ortho-H}} = 8.6$  Hz,  $^4J_{\text{meta-H, meta-H}'} = 0.7$  Hz, 2 H, *meta*-H), 5.21 (d,  $^3J_{8\text{-H, 8-H}} = 2.0$  Hz, 1 H, 8a-H), 5.04 (dd,  $^3J_{8\text{-H, 7-H}} = 3.0$  Hz,  $^3J_{8\text{-H, 8a-H}} = 2.0$  Hz, 1 H, 8-H), 4.71 (dd,  $^3J_{3\text{-H, 2-H}^{\text{proS}}} = 4.9$  Hz,  $^3J_{3\text{-H, 2-H}^{\text{proR}}} = 7.4$  Hz, 1 H, 3-H), 4.63 (d,  $^3J_{6\text{-H, 7-H}} = 6.4$  Hz, 1 H, 6-H), 4.53 (dd,  $^3J_{7\text{-H, 8-H}} = 3.0$  Hz,  $^3J_{7\text{-H, 6-H}} = 6.4$  Hz, 1 H, 7-H), 4.00 (dd,  $^3J_{2\text{-H}^{\text{proR}}, 3\text{-H}} = 7.4$  Hz,  $^2J_{\text{gem}} = 8.6$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 3.86 (dd,  $^3J_{2\text{-H}^{\text{proS}}, 3\text{-H}} = 4.9$  Hz,  $^2J_{\text{gem}} = 8.6$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 3.66 (s, 3 H, OMe), 2.43 (s, 3 H, Ts-CH<sub>3</sub>), 1.39 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 1.31 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ :  $\delta = 169.2$  (CO<sub>2</sub>Me), 163.2 (C-5), 145.5 (C<sup>*q,para*</sup>-Arom.), 132.9 (C<sup>*q,ipso*</sup>-Arom.), 130.1 (C<sup>*meta*</sup>-Arom.), 127.9 (C<sup>*para*</sup>-Arom.), 110.9 (C<sup>*q,iso*</sup>), 83.7 (C-8a), 74.5 (C-8), 73.2 (C-6, C-7), 68.0 (C-2), 55.5 (C-3), 52.6 (OMe), 25.8 (CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 24.1 (CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>), 21.2 (Ts-CH<sub>3</sub>).

**ESI-MS:**  $m/z = 464$  [M+Na<sup>+</sup>], **HR:** ber.: 464.0986, gef.: 464.0989.

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3392, 2987, 2935, 1738, 1644, 1417, 1376, 1341, 1281, 1209, 1173, 1139, 1080, 1054, 969, 918$ .

**(3S,6S,7R,8R,8aS)-8-Amido-6,7-isopropyliden-5-oxohexa-hydro-2H-[1,3]-oxazolo[3,2-a]pyridin-3-carbonsäuremethylester; H-Tra=Oap-OMe (95)**



Verbindung **95**

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$

[286.28]

Das Azid **92** (100 mg, 0.32 mmol) wurde in EtOAc gelöst und mit einem Tropfen Essigsäure versetzt. Die Lösung wurde mit Pd/C (10%, 10 mg) versetzt und nach dreimaligem Spülen mit H<sub>2</sub> 16 h bei RT in einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre gerührt. Anschließend wurde der Katalysator über Kieselgur

abfiltriert und das Lösungsmittel soweit möglich *in vacuo* entfernt. Das NMR des Rohprodukts zeigte quantitativen Umsatz, allerdings war das Rohprodukt mit Essigsäure verunreinigt (142 mg, 0.32 mmol freies Amin **95** + 0.64 mmol, 2 eq Essigsäure).

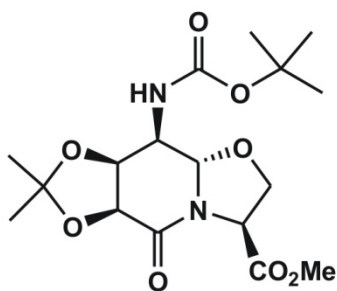
**DC:**  $R_f = 0.05$  (EtOAc/Toluol 3:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** 600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ :  $\delta = 6.93$  (bs, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 4.70 (d,  $^3J_{8a-H,8-H} = 8.1$  Hz, 1 H, 8a-H), 4.60 (dd,  $^3J_{3-H,2-H^{proS}} = 7.8$  Hz,  $^3J_{3-H,2-H^{proR}} = 8.1$  Hz, 1 H, 3-H), 4.47 (d,  $^3J_{6-H,7-H} = 5.8$  Hz, 1 H, 6-H), 4.43 (dd,  $^3J_{2-H^{proR},3-H} = 8.1$  Hz,  $^2J_{gem} = 9.0$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 4.39 (dd,  $^3J_{7-H,8-H} = 2.5$  Hz,  $^3J_{7-H,6-H} = 5.8$  Hz, 1 H, 7-H), 3.70 (dd,  $^3J_{2-H^{proS},3-H} = 7.8$  Hz,  $^2J_{gem} = 9.0$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 3.67 (s, 3 H, OMe), 2.92 (dd,  $^3J_{8-H,8a-H} = 8.1$  Hz,  $^3J_{8-H,7-H} = 2.5$  Hz, 1 H, 8-H), 1.36 (s, 3 H,  $\text{CH}_3^{proS}$ ), 1.32 (s, 3 H,  $\text{CH}_3^{proR}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ :  $\delta = 169.6$  ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 164.2 (C-5), 109.8 ( $\text{C}^{q, isopr.}$ ), 89.3 (C-8a), 76.8 (C-7), 74.7 (C-6), 67.2 (C-2), 56.1 (C-3), 52.3 (OMe), 52.1 (C-8), 26.7 ( $\text{CH}_3^{proS}$ ), 25.6 ( $\text{CH}_3^{proR}$ ).

**ESI-MS:**  $m/z = 309$  [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ], **HR:** ber.: 309.1057, gef.: 309.1055.

#### Boc-Tra=Oap-OMe (**96**)



Verbindung **96**

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_8$

[386.40]

Das Azid **92** (215 mg, 0.69 mmol) wurde in Methanol gelöst und mit Palladium auf Aktivkohle (10-20%, 43 mg) sowie  $\text{Boc}_2\text{O}$  (225 mg, 1.03 mmol, 1.5 eq) versetzt. Nachdem der Reaktionskolben dreimal mit  $\text{H}_2$  gespült wurde, ließ man die Reaktion 16 h bei RT in einer  $\text{H}_2$ -Atmosphäre rühren. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde der Katalysator über Kieselgur abfiltriert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/Toluol 3:1). Man erhielt den geschützten Baustein **96** in Form eines weißen Feststoffs (213 mg, 0.55 mmol,) mit einer Ausbeute von 80%.

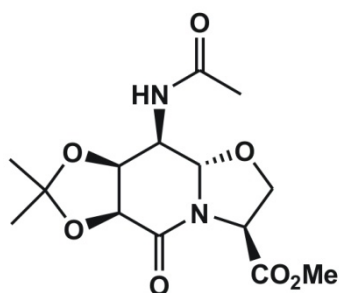
**DC:**  $R_f = 0.49$  (EtOAc/Toluol 3:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta$  = 7.38 (d,  $^3J_{\text{Boc-NH},8\text{-H}}$  = 8.5 Hz, 1 H, Boc-NH), 4.92 (d,  $^3J_{8\text{a-H},8\text{-H}}$  = 8.5 Hz, 1 H, 8a-H), 4.62 (dd,  $^3J_{3\text{-H},2\text{-H}^{\text{proS}}}$  = 7.3 Hz,  $^3J_{3\text{-H},2\text{-H}^{\text{proR}}}$  = 8.4 Hz, 1 H, 3-H), 4.54 (d,  $^3J_{6\text{-H},7\text{-H}}$  = 5.7 Hz, 1 H, 6-H), 4.44 (dd,  $^3J_{2\text{-H}^{\text{proR}},3\text{-H}}$  = 8.4 Hz,  $^2J_{\text{gem}}$  = 8.8 Hz, 1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 4.39 (dd,  $^3J_{7\text{-H},8\text{-H}}$  = 2.6 Hz,  $^3J_{7\text{-H},6\text{-H}}$  = 5.7 Hz, 1 H, 7-H), 3.94 (pdd,  $^3J_{8\text{-H},7\text{-H}}$  = 2.5 Hz,  $^3J_{8\text{-H},8\text{a-H}}$  =  $^3J_{8\text{-H},\text{Boc-NH}}$  = 8.5 Hz, 1 H, 8-H), 3.75 (dd,  $^3J_{2\text{-H}^{\text{proS}},3\text{-H}}$  = 7.3 Hz,  $^2J_{\text{gem}}$  = 8.8 Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 3.67 (s, 3 H, OMe), 1.40 (s, 9 H, <sup>t</sup>Bu<sub>Boc</sub>), 1.36 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 1.32 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta$  = 169.5 (CO<sub>2</sub>Me), 163.9 (C-5), 154.9 (CO<sup>Boc</sup>), 110.0 (C<sup>q,Isopr.</sup>), 85.7 (C-8a), 78.3 (C<sup>q,Boc</sup>), 75.2 (C-7), 74.3 (C-6), 67.2 (C-2), 56.1 (C-3), 52.3 (OMe), 50.9 (C-8), 28.1 (<sup>t</sup>Bu<sup>Boc</sup>), 26.7 (CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 25.7 (CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

**ESI-MS:**  $m/z$  = 409 [M+Na<sup>+</sup>], **HR:** ber.: 409.1581; gef.: 409.1585.

#### Ac-Tra=Oap-OMe (97)



Verbindung **97**

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>

[328.32]

Das Azid **92** (0.32 mmol, 100 mg) wurde in EtOAc gelöst und mit einem Tropfen Essigsäure versetzt. Die Lösung wurde mit Pd/C (10%, 10 mg) versetzt und nach dreimaligem Spülen mit H<sub>2</sub> 16 h bei RT in einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre (1 bar) gerührt. Anschließend wurde der Katalysator über Kieselgur abfiltriert und das Lösungsmittel soweit möglich *in vacuo* entfernt. Danach wurde das freie Amin **95** in EtOAc unter mittels Ultraschallbad gelöst und mit DIPEA (190  $\mu$ L, 1.12 mmol, 3.5 eq), Boc<sub>2</sub>O (225 mg, 1.03 mmol, 1.5 eq) sowie katalytischen Mengen DMAP versetzt und 16 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 5:1) und man erhielt das acetylierte Produkt **97** (63 mg, 0.19 mmol) mit einer Ausbeute von 60%.

**DC:**  $R_f$  = 0.53 (EtOAc/MeOH 5:1).

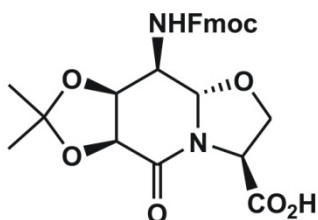
**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta$  = 8.46 (d,  $^3J_{\text{NH},8\text{-H}}$  = 8.4 Hz, 1 H, NH), 4.91 (d,  $^3J_{8\text{a-H},8\text{-H}}$  = 8.4 Hz, 1 H, 8a-H), 4.65 (dd,  $^3J_{3\text{-H},2\text{-H}^{\text{proS}}}$  = 6.9 Hz,  $^3J_{3\text{-H},2\text{-H}^{\text{proR}}}$  = 8.2 Hz, 1 H, 3-H), 4.57 (d,  $^3J_{6\text{-H},7\text{-H}}$  = 5.5 Hz, 1 H, 6-H), 4.42 (dd,  $^3J_{2\text{-H}^{\text{proR}},3\text{-H}}$  = 8.2 Hz,  $^2J_{\text{gem}}$  = 8.9 Hz, 1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 4.39 (dd,  $^3J_{7\text{-H},8\text{-H}}$  = 2.5 Hz,  $^3J_{7\text{-H},6\text{-H}}$  = 5.5 Hz, 1 H, 7-H), 4.30 (pdd,  $^3J_{8\text{-H},7\text{-H}}$  = 2.5 Hz,  $^3J_{8\text{-H},\text{NH}}$  =  $^3J_{8\text{-H},8\text{a-H}}$  = 8.4 Hz, 1 H, 8-H), 3.77 (dd,  $^3J_{2\text{-H}^{\text{proS}},3\text{-H}}$  = 6.9 Hz,  $^2J_{\text{gem}}$  = 8.9 Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 3.67 (s, 3 H, OMe), 1.88 (s, 3 H, Ac), 1.39 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 1.33 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta$  = 169.6 (CO<sub>2</sub>Me), 169.2 (CO<sup>Ac</sup>), 163.9 (C-5), 110.1 (C<sup>q,Isopr.</sup>), 85.8 (C-8a), 75.2 (C-7), 74.3 (C-6), 67.3 (C-2), 56.0 (C-3), 52.4 (OMe), 49.0 (C-8), 26.8 (CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 26.0 (CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>), 22.4 (Ac-CH<sub>3</sub>).

**ESI-MS:**  $m/z$  = 351 [M+Na<sup>+</sup>], HR: ber.: 351.1163, gef.: 351.1161.

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3494, 3253, 2991, 1749, 1652, 1585, 1536, 1456, 1409, 1375, 1356, 1286, 1276, 1230, 1200, 1158, 1091, 1058, 1008, 982, 967, 942.

#### Fmoc-Tra=Oap-OH (98)



Verbindung **98**

C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

[494.49]

Das Azid **92** (340 mg, 1.09 mmol) wurde in Methanol gelöst und mit Palladium auf Aktivkohle (10-20%, 70 mg) versetzt. Nachdem der Reaktionskolben dreimal mit H<sub>2</sub> gespült wurde, ließ man die Reaktion 1.5 h bei RT in einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre (1 bar) rühren. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde der Katalysator über Kieselgur abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Zwischenprodukt wurde in Dioxan (5 mL) gelöst, mit 1 N LiOH (2.18 mL, 2.18 mmol, 2 eq) versetzt und bei RT für 1 h gerührt. Nach Neutralisation mit 1 N HCl wurde das Lösungsmittel entfernt und die erhaltene freie Säure in Dioxan/Wasser 2:1 (15 mL) gelöst. Es wurde mit FmocOSu (478 mg, 1.42 mmol, 1.3 eq) versetzt, der pH-Wert der Lösung mit DIPEA auf 8-9 eingestellt und bei RT 16 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, da Rohprodukt mit Wasser und EtOAc versetzt und die wässrige Phase 3 x mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und säulenchromatographisch

gereinigt (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 5:1). Man erhielt den Fmoc-geschützten Baustein **98** in Form eines weißen Schaums (390 mg, 0.79 mmol) mit einer Ausbeute von 72% über drei Stufen.

**DC:**  $R_f = 0.15$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 5:1).

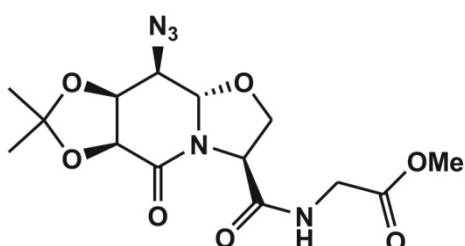
**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta = 8.00$  (d,  $^3J_{8\text{-NH},8\text{-H}} = 8.8$  Hz, 1 H, 8-NH), 7.95-7.86 (m, 1 H, Fluorenyl-d), 7.82-7.73 (m, 1 H, Fluorenyl-a), 7.46-7.38 (m, 1H, Fluorenyl-c), 7.38-7.29 (m, 1 H, Fluorenyl-b), 4.97 (d,  $^3J_{8a\text{-H},8\text{-H}} = 8.5$  Hz, 1 H, 8a-H), 4.55 (d,  $^3J_{6\text{-H},7\text{-H}} = 5.6$  Hz, 1 H, 6-H), 4.52 (dd,  $^3J_{3\text{-H},2\text{-H}^{\text{proS}}} = 6.5$  Hz,  $^3J_{3\text{-H},2\text{-H}^{\text{proR}}} = 8.1$  Hz, 1 H, 3-H), 4.42 (dd,  $^3J_{7\text{-H},8\text{-H}} = 2.4$  Hz,  $^3J_{7\text{-H},6\text{-H}} = 5.6$  Hz, 1 H, 7-H), 4.38 (pt,  $^3J_{2\text{-H}^{\text{proR}},3\text{-H}} = ^2J_{\text{gem}} = 8.3$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 4.33 (dd,  $^3J_{\text{Fmoc-CH}_2^t, \text{Fmoc-CH}} = 7.5$  Hz,  $^2J_{\text{gem}} = 10.5$  Hz, 1 H, Fmoc-CH<sub>2</sub><sup>t</sup>), 4.29 (dd,  $^3J_{\text{Fmoc-CH}_2^h, \text{Fmoc-CH}} = 6.6$  Hz,  $^2J_{\text{gem}} = 10.5$  Hz, 1 H, Fmoc-CH<sub>2</sub><sup>h</sup>), 4.23 (dd,  $^3J_{\text{Fmoc-CH}, \text{Fmoc-CH}_2^t} = 7.5$  Hz,  $^3J_{\text{Fmoc-CH}, \text{Fmoc-CH}_2^h} = 6.6$  Hz, 1 H, Fmoc-CH), 3.98 (pdd,  $^3J_{8\text{-H},7\text{-H}} = 2.4$  Hz,  $^3J_{8\text{-H},8\text{-NH}} = ^3J_{8\text{-H},8a\text{-H}} = 8.3$  Hz, 1 H, 8-H), 3.75 (dd,  $^3J_{2\text{-H}^{\text{proS}},3\text{-H}} = 6.5$  Hz,  $^2J_{\text{gem}} = 8.1$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 1.39 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 1.33 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta = 170.7$  (CO<sub>2</sub>H), 163.5 (C-5), 155.7 (CO<sup>Fmoc</sup>), 143.8 (CO<sup>Fmoc-a'</sup>), 140.7 (CO<sup>Fmoc-a</sup>), 127.6 (CO<sup>Fmoc-c</sup>), 127.0 (CO<sup>Fmoc-b</sup>), 125.3 (CO<sup>Fmoc-d'</sup>), 120 (CO<sup>Fmoc-d</sup>), 110.1 (C<sup>q,Isopr</sup>), 85.4 (C-8a), 75.0 (C-7), 74.4 (C-6), 67.5 (C-2), 65.8 (Fmoc-CH<sub>2</sub>), 56.4 (C-3), 51.6 (C-8), 46.6 (Fmoc-CH), 26.7 (CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 25.7 (CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

**ESI-MS:**  $m/z = 495$  [M+H<sup>+</sup>], **HR:** ber.: 495.1762, gef.: 495.1765.

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3379, 2954, 1730, 1651, 1530, 1466, 1449, 1407, 1376, 1358, 1320, 1271, 1215, 1174, 1091, 1056, 981$ .

**Drehwert:**  $[\alpha]_{589}^{26} = -69.3$ ,  $[\alpha]_{578}^{26} = -72.5$ ,  $[\alpha]_{546}^{26} = -83.3$ ,  $[\alpha]_{436}^{26} = -148.7$   
(c = 1.05 g/100 mL MeOH).

**N<sub>3</sub>-Tra=Oap-Gly-OMe (99)**Verbindung **99**C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>

[369.33]

Das Azid **92** (102 mg, 0.33 mmol) wurde in Dioxan gelöst, mit 1 N LiOH<sub>aq</sub> (490 µL, 0.49 mmol, 1.5 eq) versetzt und 1.5 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde mit 1 N HCl<sub>aq</sub> neutralisiert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Die freie Säure wurde ohne weitere Aufreinigung umgesetzt. Dazu wurde sie in DMF<sub>pept</sub> gelöst, mit L-Glycinmethylester-Hydrochlorid (60 mg, 0.49 mmol, 1.5 eq) versetzt und die Reaktionslösung mit NMM auf pH 8-9 eingestellt. Anschließend wurde mit PyBOP (255 mg, 0.49 mmol, 1.5 eq) versetzt und 16 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit EtOAc verdünnt und mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Rohprodukt auf Kieselgur aufgebracht. Eine säulenchromatographische Reinigung (EtOAc/Toluol 5:1) ergab das Tripeptid **99** (115 mg, 0.31 mmol) in Form eines weißen Schaums in einer Ausbeute von 95%.

**DC:**  $R_f = 0.15$  (EtOAc/Toluol 3:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta = 8.58$  (pt,  $^3J_{\text{NH,Gly-H}^h} = ^3J_{\text{NH,Gly-H}^t} = 5.8$  Hz, 1 H, NH), 5.04 (d,  $^3J_{8a\text{-H},8\text{-H}} = 8.3$  Hz, 1 H, 8a-H), 4.64 (dd,  $^3J_{3\text{-H},2\text{-H}^{\text{proS}}} = 6.5$  Hz,  $^3J_{3\text{-H},2\text{-H}^{\text{proR}}} = 7.9$  Hz, 1 H, 3-H), 4.61 (dd,  $^3J_{7\text{-H},8\text{-H}} = 2.5$  Hz,  $^3J_{7\text{-H},6\text{-H}} = 5.8$  Hz, 1 H, 7-H), 4.49 (d,  $^3J_{6\text{-H},7\text{-H}} = 5.8$  Hz, 1 H, 6-H), 4.38 (pt,  $^3J_{2\text{-H}^{\text{proR}},3\text{-H}} = ^2J_{\text{gem}} = 8.3$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 4.00 (dd,  $^3J_{8\text{-H},7\text{-H}} = 2.5$  Hz,  $^3J_{8\text{-H},8a\text{-H}} = 8.3$  Hz, 1 H, 8-H), 3.95 (dd,  $^3J_{\text{Gly-H}^t,\text{NH}} = 6.1$  Hz,  $^2J_{\text{Gly}^t/\text{Gly}^h} = 17.6$  Hz, 1 H, Gly-H<sup>t</sup>), 3.86 (dd,  $^3J_{\text{Gly-H}^h,\text{NH}} = 5.7$  Hz,  $^2J_{\text{Gly}^h/\text{Gly}^t} = 17.6$  Hz, 1 H, Gly-H<sup>h</sup>), 3.81 (dd,  $^3J_{2\text{-H}^{\text{proS}},3\text{-H}} = 6.5$  Hz,  $^2J_{\text{gem}} = 8.6$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 3.68 (s, 3 H, OMe), 1.39 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 1.33 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

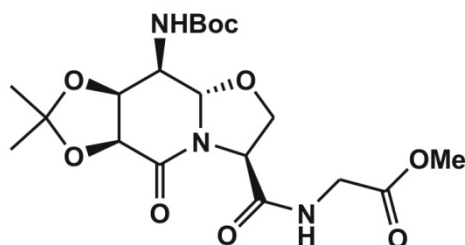
**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta = 169.9$  (CO<sub>2</sub>Me), 168.9 (CO<sup>Amid</sup>), 163.3 (C-5), 110.7 (C<sup>q,Isopr.</sup>), 86.1 (C-8a), 74.7 (C-6), 73.8 (C-7), 68.5 (C-2), 59.5 (C-8), 56.5 (C-3), 51.7 (OMe), 40.6 (C $\alpha$ -Gly), 26.5 (CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 25.4 (CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

**ESI-MS:**  $m/z = 392$  [M+Na<sup>+</sup>], **HR:** ber.: 392.1177, gef.: 392.1181.



**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3325, 2989, 2958, 2112, 1745, 1656, 1540, 1440, 1410, 1376, 1211, 1161, 1144, 1092, 1052, 996, 979.

**Boc-Tra=Oap-Gly-OMe (100)**



Verbindung **100**

$C_{19}H_{29}N_3O_9$

[443.45]

Das vollständig geschützte Dipeptid **96** (10 mg, 0.26 mmol) wurde in Methanol gelöst, mit 1 N  $LiOH_{aq}$  (1.04 mL, 1.04 mmol, 4 eq) versetzt und 3 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde mit 1 N  $HCl_{aq}$  neutralisiert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM/MeOH 3:1) wurde die erhaltene freie Säure direkt weiter umgesetzt. Dazu wurde sie in  $DMF_{pept}$  gelöst, mit L-Glycinmethylester-Hydrochlorid (48 mg, 0.39 mmol, 1.5 eq) versetzt und die Reaktionslösung mit NMM auf pH 8-9 eingestellt. Anschließend wurde mit PyBOP (203 mg, 0.39 mmol, 1.5 eq) versetzt und 16 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit EtOAc verdünnt und mit ges.  $NaHCO_3$ -Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Rohprodukt auf Kieselgur aufgebracht. Da nach der säulenchromatographische Reinigung (EtOAc/Toluol 1:1  $\rightarrow$  3:1) noch Reste von HOBt vorhanden waren, wurde das Produkt in EtOAc gelöst, mit ges.  $NaHCO_3$ -Lsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und abschließend das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Man erhielt das Tripeptid **100** (0.17 mmol, 76 mg) in Form eines weißen Schaums mit einer Ausbeute von 66%.

**DC:**  $R_f$  = 0.15 (EtOAc/Toluol 3:1).

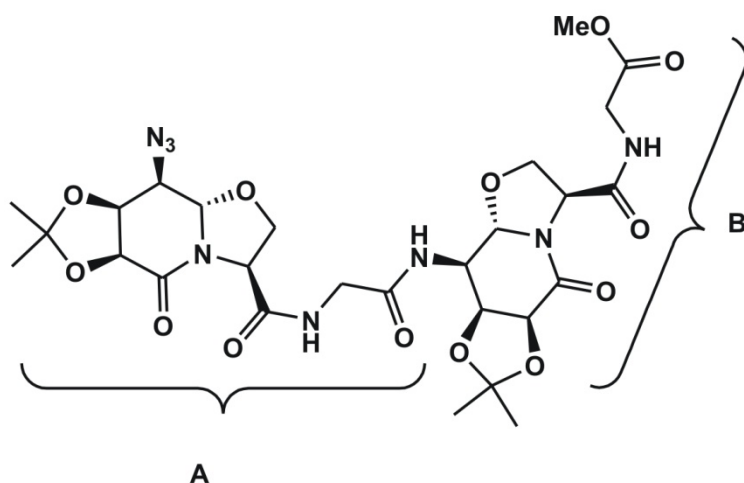
**$^1H$ -NMR:** 500 MHz,  $DMSO_{d6}$ :  $\delta$  = 8.56 (pt,  $^3J_{Gly-NH, Gly-H^h} = ^3J_{Gly-NH, Gly-H^t} = 5.7$  Hz, 1 H, Gly-NH), 7.35 (d,  $^3J_{Boc-NH, 8-H} = 8.7$  Hz, 1 H, Boc-NH), 4.92 (d,  $^3J_{8a-H, 8-H} = 8.7$  Hz, 1 H, 8a-H), 4.60 (pt,  $^3J_{3-H, 2-H^{proS}/, 2-H^{proR}} = 7.6$  Hz, 1 H, 3-H), 4.51 (d,  $^3J_{6-H, 7-H} = 5.7$  Hz, 1 H, 6-H), 4.37 (dd,  $^3J_{7-H, 8-H} = 2.4$  Hz,  $^3J_{7-H, 6-H} = 5.7$  Hz, 1 H, 7-H), 4.38 (pt,  $^3J_{2-H^{proR}, 3-H} = ^2J_{gem} = 8.2$  Hz, 1 H, 2- $H^{proR}$ ), 3.95 (dd,  $^3J_{Gly-H^t, Gly-NH} = 5.7$  Hz,  $^2J_{Gly^t/Gly^h} = 17.5$  Hz, 1 H, Gly- $H^t$ ), 3.89 (pdd,  $^3J_{8-H, 7-H} = 2.4$  Hz,  $^3J_{8-H, 8a-H/Boc-NH} = 8.7$  Hz, 1 H, 8-H), 3.83 (dd,

$^3J_{\text{Gly-H}^h, \text{Gly-NH}} = 5.7 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{\text{Gly}^h/\text{Gly}^t} = 17.5 \text{ Hz}$ , 1 H, Gly-H<sup>h</sup>), 3.81 (dd,  $^3J_{2\text{-H}^{\text{proS}}, 3\text{-H}} = 7.5 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{\text{gem}} = 8.4 \text{ Hz}$ , 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 3.63 (s, 3 H, OMe), 1.40 (s, 9 H, <sup>t</sup>Bu<sup>Boc</sup>), 1.35 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 1.30 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta = 170.0$  (CO<sub>2</sub>Me), 169.1 (CO<sup>Amid</sup>), 163.7 (C-5), 154.9 (CO<sup>Boc</sup>), 110.1 (C<sup>q, isopr.</sup>), 85.8 (C-8a), 78.3 (C<sup>q, Boc</sup>), 75.7 (C-7), 74.5 (C-6), 67.9 (C-2), 56.6 (C-3), 51.8 (OMe), 51.2 (C-8), 40.6 (C $\alpha$ -Gly), 28.2 (<sup>t</sup>Bu<sup>Boc</sup>), 26.8 (CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 25.7 (CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

**ESI-MS:**  $m/z = 466$  [M+Na<sup>+</sup>], **HR:** ber.: 466.1796, gef.: 466.1794.

### N<sub>3</sub>-(Tra=Oap-Gly)<sub>2</sub>-OMe (**101**)



Verbindung **101**

C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>8</sub>O<sub>13</sub>

[680.62]

Das Tripeptid **99** (112 mg, 0.30 mmol) wurde in Dioxan (10 mL) gelöst, mit 1 N LiOH<sub>aq</sub> (455  $\mu$ L, 0.46 mmol, 1.5 eq) versetzt und 1.5 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde mit 1 N HCl<sub>aq</sub> neutralisiert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Die freie Säure wurde ohne weitere Aufreinigung umgesetzt. Desweiteren wurde eine equimolare Menge des Tripeptids **99** (112 mg, 0.30 mmol) in Methanol gelöst, mit Pd/C (40 mg) versetzt und 1.5 h in einer Wasserstoffatmosphäre (1 bar) bei RT gerührt. Im Anschluss wurde der Katalysator über Kieselgur abfiltriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Beide Ansätze wurden im Folgenden vereinigt und in DMF<sub>pept</sub> (15 ML) gelöst. Daraufhin wurde mit HOBt (41 mg, 0.30 mmol, 1.0 eq) und HBTU (115 mg, 0.30 mmol, 1.0 eq) versetzt, die Reaktionslösung mit DIPEA auf pH 8-9 eingestellt und 16 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit EtOAc verdünnt und mit 0.5 N HCl sowie ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Rohprodukt auf Kieselgur aufgebracht. Eine

säulenchromatographische Reinigung (DCM/MeOH 10:1) ergab das Hexapeptid **101** (94 mg, 0.14 mmol) in Form eines weißen Schaums in einer Ausbeute von 46%.

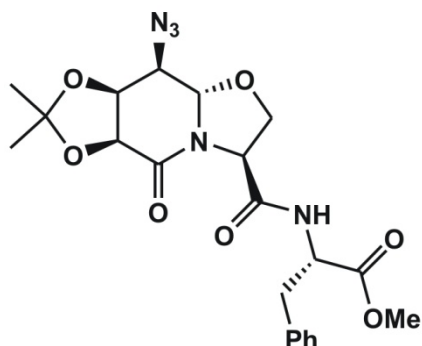
**DC:**  $R_f = 0.44$  (DCM/MeOH 10:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ :  $\delta = 8.57$  (pt,  $^3J_{\text{Gly-NH}^B, \text{Gly-H}^h, B} = ^3J_{\text{Gly-NH}^B, \text{Gly-H}^t, B} = 5.8$  Hz, 1 H, Gly-NH<sup>B</sup>), 8.50 ( $^3J_{8\text{-NH}^B, 8\text{-H}^B} = 8.5$  Hz, 1 H, 8-NH<sup>B</sup>), 8.37 (pt,  $^3J_{\text{Gly-NH}^A, \text{Gly-H}^t, A} = ^3J_{\text{Gly-NH}^A, \text{Gly-H}^h, A} = 5.6$  Hz, 1 H, Gly-NH<sup>A</sup>), 5.03 (d,  $^3J_{8a\text{-H}^A, 8\text{-H}^A} = 8.2$  Hz, 1 H, 8a-H<sup>A</sup>), 4.94 (d,  $^3J_{8a\text{-H}^B, 8\text{-H}^B} = 8.6$  Hz, 1 H, 8a-H<sup>B</sup>), 4.65 (dd,  $^3J_{3\text{-H}^A, 2\text{-H}^{\text{proS}, A}} = 6.7$  Hz,  $^3J_{3\text{-H}^A, 2\text{-H}^{\text{proR}, A}} = 7.7$  Hz, 1 H, 3-H<sup>A</sup>), 4.63 (dd,  $^3J_{3\text{-H}^B, 2\text{-H}^{\text{proS}, B}} = 7.0$  Hz,  $^3J_{3\text{-H}^B, 2\text{-H}^{\text{proR}, B}} = 7.9$  Hz, 1 H, 3-H<sup>B</sup>), 4.61 (dd,  $^3J_{7\text{-H}^A, 8\text{-H}^A} = 2.6$  Hz,  $^3J_{7\text{-H}^A, 6\text{-H}^A} = 5.8$  Hz, 1 H, 7-H<sup>A</sup>), 4.54 (d,  $^3J_{6\text{-H}^B, 7\text{-H}^B} = 5.6$  Hz, 1 H, 6-H<sup>B</sup>), 4.48 (d,  $^3J_{6\text{-H}^A, 7\text{-H}^A} = 5.6$  Hz, 1 H, 6-H<sup>A</sup>), 4.49 (dd,  $^3J_{7\text{-H}^B, 8\text{-H}^B} = 2.6$  Hz,  $^3J_{7\text{-H}^B, 6\text{-H}^B} = 5.6$  Hz, 1 H, 7-H<sup>B</sup>), 4.38 (dd,  $^3J_{2\text{-H}^{\text{proR}, A}, 3\text{-H}^A} = 7.7$  Hz,  $^2J_{\text{gem}} = 8.7$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proR, A</sup>), 4.32 (dd,  $^3J_{2\text{-H}^{\text{proR}, B}, 3\text{-H}^B} = 7.9$  Hz,  $^2J_{\text{gem}} = 8.7$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proR, B</sup>), 4.28 (dd,  $^3J_{8\text{-H}^B, 7\text{-H}^B} = 2.6$  Hz,  $^3J_{8\text{-H}^B, 8a\text{-H}^B} = 8.6$  Hz, 1 H, 8-H<sup>B</sup>), 4.00 (dd,  $^3J_{8\text{-H}^A, 7\text{-H}^A} = 2.6$  Hz,  $^3J_{8\text{-H}^A, 8a\text{-H}^A} = 8.2$  Hz, 1 H, 8-H<sup>A</sup>), 3.96 (dd,  $^3J_{\text{Gly-H}^t, B, \text{Gly-NH}^B} = 6.2$  Hz,  $^2J_{\text{Gly}^t, B / \text{Gly}^h, B} = 17.6$  Hz, 1 H, Gly-H<sup>t, B</sup>), 3.85 (dd,  $^3J_{\text{Gly-H}^t, A, \text{Gly-NH}^A} = 5.8$  Hz,  $^2J_{\text{Gly}^t, A / \text{Gly}^h, A} = 16.9$  Hz, 1 H, Gly-H<sup>t, A</sup>), 3.84 (dd,  $^3J_{\text{Gly-H}^h, B, \text{Gly-NH}^B} = 5.7$  Hz,  $^2J_{\text{Gly}^h, B / \text{Gly}^t, B} = 17.6$  Hz, 1 H, Gly-H<sup>h, B</sup>), 3.82 (dd,  $^3J_{2\text{-H}^{\text{proS}, A}, 3\text{-H}^A} = 6.7$  Hz,  $^2J_{\text{gem}} = 8.7$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proS, A</sup>), 3.79 (dd,  $^3J_{\text{Gly-H}^h, A, \text{Gly-NH}^A} = 5.6$  Hz,  $^2J_{\text{Gly}^h, A / \text{Gly}^t, A} = 16.9$  Hz, 1 H, Gly-H<sup>h, A</sup>), 3.68 (dd,  $^3J_{2\text{-H}^{\text{proS}, B}, 3\text{-H}^B} = 7.0$  Hz,  $^2J_{\text{gem}} = 8.7$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proS, B</sup>), 3.63 (s, 3 H, OMe), 1.38 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proS, B</sup>), 1.37 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proS, A</sup>), 1.32 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proR, A</sup>), 1.31 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proR, B</sup>).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ :  $\delta = 170.0$  (CO<sub>2</sub>Me), 169.2 (CO<sub>Amid</sub><sup>B</sup>), 168.6 (CO<sub>Amid</sub><sup>A</sup>), 168.2 (CO<sup>Gly</sup>), 163.6 (C-5<sup>A</sup>), 163.4 (C-5<sup>B</sup>), 110.7 (C<sup>q, Isopr, B</sup>), 110.2 (C<sup>q, Isopr, A</sup>), 86.1 (C-8a<sup>A</sup>), 86.0 (C-8a<sup>B</sup>), 74.9 (C-7<sup>A</sup>), 74.7 (C-6<sup>A</sup>), 74.5 (C-6<sup>B</sup>), 73.8 (C-7<sup>B</sup>), 68.6 (C-2<sup>A</sup>), 68.0 (C-2<sup>B</sup>), 59.6 (C-8<sup>A</sup>), 56.7 (C-3<sup>A</sup>), 56.5 (C-3<sup>B</sup>), 51.8 (OMe), 49.5 (C-8<sup>B</sup>), 41.7 (C $\alpha$ -Gly, A), 40.6 (C $\alpha$ -Gly, B), 26.8 (CH<sub>3</sub><sup>proS, B</sup>), 26.5 (CH<sub>3</sub><sup>proS, A</sup>), 25.7 (CH<sub>3</sub><sup>proR, B</sup>), 25.4 (CH<sub>3</sub><sup>proR, A</sup>).

**ESI-MS:**  $m/z = 703$   $[M+Na^+]$ , **HR:** ber.: 703.2294, gef.: 703.2292.

**N<sub>3</sub>-Tra=Oap-PheOMe (102)**



Verbindung **102**

$C_{21}H_{25}N_5O_7$

[459.45]

Das Azid **92** (220 mg, 0.70 mmol) wurde in Dioxan (7 mL) gelöst, mit 1 N  $LiOH_{aq}$  (1.41 mL, 1.41 mmol, 1.5 eq) versetzt und 1.5 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde mit 1 N  $HCl_{aq}$  neutralisiert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Die freie Säure wurde ohne weitere Aufreinigung umgesetzt. Dazu wurde sie in  $DMF_{pept}$  (15 mL) gelöst, mit L-Phenylalanin-methylester-Hydrochlorid (228 mg, 1.06 mmol, 1.5 eq) versetzt und die Reaktionslösung mit NMM auf pH 8-9 eingestellt. Anschließend wurde mit PyBOP (550 mg, 1.06 mmol, 1.5 eq) versetzt und 16 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit EtOAc verdünnt und mit ges.  $NaHCO_3$ -Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Rohprodukt auf Kieselgur aufgebracht. Eine säulenchromatographische Reinigung (EtOAc/Toluol 3:1) ergab das Tripeptid **99** (175 mg, 0.38 mmol) in Form eines beigen Schaums in einer Ausbeute von 54%.

**DC:**  $R_f = 0.49$  (EtOAc/Toluol 3:1).

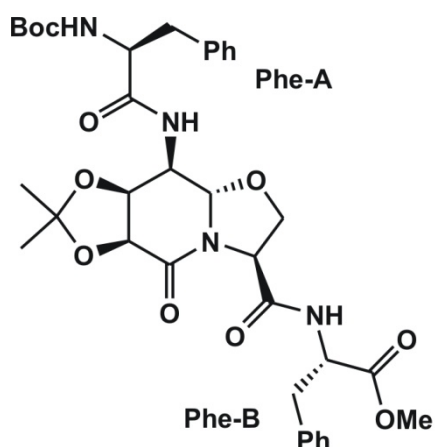
**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz,  $DMSO_{d6}$ :  $\delta = 8.57$  (d,  $^3J_{NH,\alpha-H}^{Phe} = 7.5$  Hz, 1 H, NH), 7.31-7.13 (m, 5 H, Ph-H), 5.00 (d,  $^3J_{8a-H,8-H} = 8.3$  Hz, 1 H, 8a-H), 4.64 (dd,  $^3J_{3-H,2-H}^{proS} = 6.5$  Hz,  $^3J_{3-H,2-H}^{proR} = 7.9$  Hz, 1 H, 3-H), 4.60 (dd,  $^3J_{7-H,8-H} = 2.6$  Hz,  $^3J_{7-H,6-H} = 5.8$  Hz, 1 H, 7-H), 4.49 (dpt,  $^3J_{\alpha-H}^{Phe,\beta-H} = 6.2$  Hz,  $^3J_{\alpha-H}^{Phe,\beta-H} = 7.5$  Hz, 1 H,  $\alpha-H^{Phe}$ ), 4.48 (d,  $^3J_{6-H,7-H} = 5.8$  Hz, 1 H, 6-H), 4.35 (dd,  $^3J_{2-H}^{proR,3-H} = 7.9$  Hz,  $^2J_{gem} = 8.8$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 3.98 (dd,  $^3J_{8-H,7-H} = 2.6$  Hz,  $^3J_{8-H,8a-H} = 8.3$  Hz, 1 H, 8-H), 3.76 (dd,  $^3J_{2-H}^{proS,3-H} = 6.5$  Hz,  $^2J_{gem} = 8.8$  Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 3.58 (s, 3 H, OMe), 3.00 (dd,  $^3J_{\beta-H}^{Phe,t,\alpha-H} = 6.2$  Hz,  $^2J_{gem} = 14.0$  Hz, 1 H,  $\beta-H^{Phe,t}$ ), 2.96 (dd,

$^3J_{\beta\text{-H}^{\text{Phe,h}},\alpha\text{-H}^{\text{Phe}}} = 7.7 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{\text{gem}} = 14.0 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\beta\text{-H}^{\text{Phe,h}}$ , 1.34 (s, 3 H,  $\text{CH}_3^{\text{proS}}$ ), 1.31 (s, 3 H,  $\text{CH}_3^{\text{proR}}$ ).

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** 125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ :  $\delta = 171.5$  ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 168.6 ( $\text{CO}^{\text{Amid}}$ ), 163.4 (C-5), 136.6 ( $\text{C}^{q,\text{Ph}}$ ), 129.1 (2xPh-*ortho*C), 128.4 (2xPh-*meta*C), 126.7 (Ph-*para*C), 110.7 ( $\text{C}^{q,\text{isopr.}}$ ), 86.1 (C-8a), 74.7 (C-6), 73.8 (C-7), 68.4 (C-2), 59.6 (C-8), 56.4 (C-3), 53.8 (C $\alpha$ -Phe), 51.9 (OMe), 40.6 (C $\beta$ -Phe), 26.6 ( $\text{CH}_3^{\text{proS}}$ ), 25.4 ( $\text{CH}_3^{\text{proR}}$ ).

**ESI-MS:**  $m/z = 482$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ], **HR:** ber.: 482.1646, gef.: 482.1653.

### Boc-Phe-Tra=Oap-Phe-OMe (103)



Verbindung **103**

$\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_{10}$

[680.74]

Das Tripeptid **102** (174 mg, 0.38 mmol) wurde in Methanol (10 mL) gelöst, mit Pd/C (5%ig, 50 mg) versetzt und 1.5 h bei RT unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Der Katalysator wurde über Kieselgur abfiltriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das freie Amin wurde ohne weitere Aufreinigung umgesetzt. Dazu wurde es in  $\text{DMF}_{\text{pept}}$  (15 mL) gelöst, mit L-Boc-Phenylalanin (151 mg, 0.57 mmol, 1.5 eq) versetzt und die Reaktionslösung mit NMM auf pH 8-9 eingestellt. Anschließend wurde mit PyBOP (296 mg, 0.57 mmol, 1.5 eq) versetzt und 16 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit EtOAc verdünnt und mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Rohprodukt auf Kieselgur aufgebracht. Eine säulenchromatographische Reinigung (EtOAc/Toluol 3:1) ergab das Tetrapeptid **102** (180 mg, 0.26 mmol) in Form eines farblosen Schaums in einer Ausbeute von 70%.

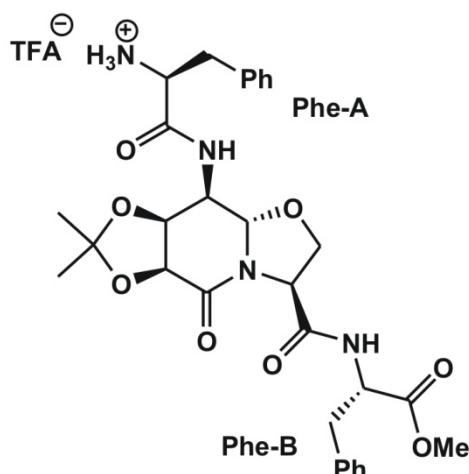
**DC:**  $R_f = 0.34$  (EtOAc/Toluol 3:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 600 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta$  = 8.57 (d,  $^3J_{\text{Phe}^{\text{B}}\text{-NH},\alpha\text{-H}^{\text{Phe,B}}}$  = 7.5 Hz, 1 H, Phe<sup>B</sup>-NH), 8.35 (d,  $^3J_{8\text{-NH},8\text{-H}}$  = 8.7 Hz, 1 H, 8-NH), 7.32-7.13 (m, 10 H, 2 x Ph-H), 6.78 (d,  $^3J_{\text{Boc-NH},\alpha\text{-H}^{\text{Phe,A}}}$  = 8.8 Hz, 1 H, Boc-NH), 4.96 (d,  $^3J_{8\text{a-H},8\text{-H}}$  = 8.5 Hz, 1 H, 8a-H), 4.66 (dd,  $^3J_{3\text{-H},2\text{-H}^{\text{proR}}}$  = 6.6 Hz,  $^3J_{3\text{-H},2\text{-H}^{\text{proS}}}$  = 7.7 Hz, 1 H, 3-H), 4.54 (d,  $^3J_{6\text{-H},7\text{-H}}$  = 5.6 Hz, 1 H, 6-H), 4.49 (pdd,  $^3J_{\alpha\text{-H}^{\text{Phe,B}},\beta\text{-H}^{\text{Phe,B,t}}}$  =  $^3J_{\alpha\text{-H}^{\text{Phe,B}},\beta\text{-H}^{\text{Phe,B,h}}}$  = 6.5 Hz,  $^3J_{\alpha\text{-H}^{\text{Phe,B}},\text{Phe}^{\text{B}}\text{-NH}}$  = 7.5 Hz, 1 H,  $\alpha\text{-H}^{\text{Phe,B}}$ ), 4.33-4.24 (m, 4 H, 2-H<sup>proR</sup>, 7 H, 8-H,  $\alpha\text{-H}^{\text{Phe,A}}$ ), 3.65 (dd,  $^3J_{2\text{-H}^{\text{proS}},3\text{-H}}$  = 7.7 Hz,  $^2J_{\text{gem}}$  = 8.8 Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 3.58 (s, 3 H, OMe), 3.00 (dd,  $^3J_{\beta\text{-H}^{\text{Phe,B,t}},\alpha\text{-H}^{\text{Phe,B}}}$  = 6.3 Hz,  $^2J_{\text{gem}}$  = 13.9 Hz, 1 H,  $\beta\text{-H}^{\text{Phe,B,t}}$ ), 2.98 (dd,  $^3J_{\beta\text{-H}^{\text{Phe,B,h}},\alpha\text{-H}^{\text{Phe,B}}}$  = 6.5 Hz,  $^2J_{\text{gem}}$  = 13.9 Hz, 1 H,  $\beta\text{-H}^{\text{Phe,B,h}}$ ), 2.95 (dd,  $^3J_{\beta\text{-H}^{\text{Phe,A,t}},\alpha\text{-H}^{\text{Phe,A}}}$  = 4.9 Hz,  $^2J_{\text{gem}}$  = 13.5 Hz, 1 H,  $\beta\text{-H}^{\text{Phe,A,t}}$ ), 2.76 (dd,  $^3J_{\beta\text{-H}^{\text{Phe,A,h}},\alpha\text{-H}^{\text{Phe,A}}}$  = 9.9 Hz,  $^2J_{\text{gem}}$  = 13.5 Hz, 1 H,  $\beta\text{-H}^{\text{Phe,A,h}}$ ), 1.36 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 1.31 (s, 9 H, <sup>t</sup>Bu<sup>Boc</sup>), 1.30 (s, 3 H, CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 125 MHz, DMSO<sub>d6</sub>:  $\delta$  = 171.5, 171.4 (2x CO<sup>Phe</sup>), 168.9 (CO<sup>Amid</sup>), 163.5 (C-5), 155.0 (CO<sup>Boc</sup>), 137.7 (C<sup>q,Ph,A</sup>), 136.6 (C<sup>q,Ph,B</sup>), 129.1, 128.3, 128.0, 126.7, 126.2 (Ph<sup>A</sup>-C, Ph<sup>B</sup>-C), 110.1 (C<sup>q,Isopr</sup>), 86.0 (C-8a), 78.1 (C<sup>q,tBu</sup>), 74.8 (C-7), 74.4 (C-6), 68.0 (C-2), 56.4 (C-3), 55.5 (C $\alpha$ -Phe<sup>A</sup>), 53.8 (C $\alpha$ -Phe<sup>B</sup>), 51.8 (OMe), 49.4 (C-8), 37.8 (C $\beta$ -Phe<sup>A</sup>), 36.6 (C $\beta$ -Phe<sup>B</sup>), 28.1 (<sup>t</sup>Bu), 26.8 (CH<sub>3</sub><sup>proS</sup>), 25.7 (CH<sub>3</sub><sup>proR</sup>).

**ESI-MS:**  $m/z$  = 681 [M+H<sup>+</sup>], **HR:** ber.: 681.3130, gef.: 681.3138.

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3303, 2980, 1742, 1666, 1518, 1496, 1454, 1367, 1211, 1162, 1088, 1051, 1000, 914.

**TFA•H<sub>3</sub>N-Phe-Tra=Oap-Phe-OMe (104)**Verbindung **104**C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>

[581.64]

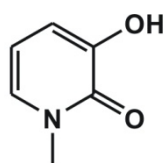
Das geschützte Tetrapeptid **103** (11 mg) wurde in 600 µL DMSO<sub>d6</sub> gelöst und mit einer Spur Tropfen TFA versetzt. Die Reaktion wurde mittels NMR-Spektroskopie verfolgt und nachdem bei RT keine Reaktion erfolgte (24 h), wurde vor der nächsten Messung das Röhrchen 7 h auf 40 °C erwärmt. Es folgten noch zwei weitere Messungen, vor welchen das Röhrchen jeweils 7 h auf 70 °C erwärmt wurde bis zuletzt das *N*-terminal entschützte Tetrapeptid TFA•H<sub>3</sub>N-Phe-Tra=Oap-Phe-OMe (**104**) erhalten wurden.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 600 MHz, DMSO<sub>d6</sub>: δ = 8.92 (d, <sup>3</sup>J<sub>8-NH,8-H</sub> = 8.8 Hz, 1 H, 8-NH), 8.58 (d, <sup>3</sup>J<sub>Phe<sup>B</sup>-NH,α-H<sup>Phe,B</sup></sub> = 7.3 Hz, 1 H, Phe<sup>B</sup>-NH), 8.26 (br d, <sup>3</sup>J<sub>Phe<sup>A</sup>-NH<sub>3</sub>,α-H<sup>Phe,A</sup></sub> = 4.8 Hz, 1 H, Phe<sup>A</sup>-NH<sub>3</sub>), 7.34-7.20 (m, 10 H, 2 x Ph-H), 4.89 (d, <sup>3</sup>J<sub>8a-H,8-H</sub> = 8.7 Hz, 1 H, 8a-H), 4.67 (dd, <sup>3</sup>J<sub>3-H,2-H<sup>proS</sup></sub> = 6.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3-H,2-H<sup>proR</sup></sub> = 7.7 Hz, 1 H, 3-H), 4.53 (d, <sup>3</sup>J<sub>6-H,7-H</sub> = 5.6 Hz, 1 H, 6-H), 4.49 (pdd, <sup>3</sup>J<sub>α-H<sup>Phe,B</sup>,β-H<sup>Phe,B,t</sup></sub> = 6.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>α-H<sup>Phe,B</sup>,Phe<sup>B</sup>-NH</sub> = <sup>3</sup>J<sub>α-H<sup>Phe,B</sup>,β-H<sup>Phe,B,h</sup></sub> = 7.3 Hz, 1 H, α-H<sup>Phe,B</sup>), 4.31 (pdd, <sup>3</sup>J<sub>8-H,8a-H</sub> = <sup>3</sup>J<sub>8-H,8-NH</sub> = 8.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>8-H,7-H</sub> = 2.4 Hz, 1 H, 8-H), 4.29 (pt, <sup>3</sup>J<sub>2-H<sup>proR</sup>,3-H</sub> = <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 8.6 Hz, 1 H, 2-H<sup>proR</sup>), 4.11-4.06 (m, 1 H, α-H<sup>Phe,A</sup>), 4.06 (dd, <sup>3</sup>J<sub>7-H,6-H</sub> = 5.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>7-H,8-H</sub> = 2.4 Hz, 1 H, 7-H), 3.63 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2-H<sup>proS</sup>,3-H</sub> = 6.7 Hz, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 8.8 Hz, 1 H, 2-H<sup>proS</sup>), 3.56 (s, 3 H, OMe), 3.06 (dd, <sup>3</sup>J<sub>β-H<sup>Phe,A,t</sup>,α-H<sup>Phe,A</sup></sub> = 6.6 Hz, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 13.9 Hz, 1 H, β-H<sup>Phe,A,t</sup>), 3.00 (dd, <sup>3</sup>J<sub>β-H<sup>Phe,A,h</sup>,α-H<sup>Phe,A</sup></sub> = 7.4 Hz, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 13.9 Hz, 1 H, β-H<sup>Phe,A,h</sup>), 2.99 (dd, <sup>3</sup>J<sub>β-H<sup>Phe,B,t</sup>,α-H<sup>Phe,B</sup></sub> = 7.4 Hz, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 14.0 Hz, 1 H, β-H<sup>Phe,B,t</sup>), 2.96 (dd,

$^3J_{\beta^{\text{Phe,B-H}}^h, \alpha^{\text{Phe,B-H}}} = 7.4 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{\text{gem}} = 14.0 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\beta^{\text{Phe,B-H}}^h$ ), 1.33 (s, 3 H,  $\text{CH}_3^{\text{proS}}$ ), 1.28 (s, 3 H,  $\text{CH}_3^{\text{proR}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 125 MHz,  $\text{DMSO}_{d6}$ :  $\delta = 171.6$  ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 169.0 ( $\text{CO}^{\text{Amid}}$ ), 167.8 ( $\text{CO}^{\text{Phe,A}}$ ), 163.6 (C-5), 136.7 ( $\text{C}^{q,\text{Ph,A}}$ ), 134.6 ( $\text{C}^{q,\text{Ph,B}}$ ), 129.6, 129.2, 129.0, 128.6, 128.4, 128.3, 127.3, 126.8 ( $\text{Ph}^{\text{A-C}}$ ,  $\text{Ph}^{\text{B-C}}$ ), 110.3 ( $\text{C}^{q,\text{Isopr}}$ ), 86.0 (C-8a), 74.8 (C-7), 74.4 (C-6), 68.1 (C-2), 56.5 (C-3), 53.9 ( $\text{C}\alpha\text{-Phe}^{\text{B}}$ ), 53.2 ( $\text{C}\alpha\text{-Phe}^{\text{A}}$ ), 51.9 (OMe), 49.5 (C-8), 37.3 ( $\text{C}\beta\text{-Phe}^{\text{A}}$ ), 36.7 ( $\text{C}\beta\text{-Phe}^{\text{B}}$ ), 26.9 ( $\text{CH}_3^{\text{proS}}$ ), 25.9 ( $\text{CH}_3^{\text{proR}}$ ); [TFA: 158.5 (q,  $^2J_{\text{C,F}} = 38 \text{ Hz}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ), 115.1 (q,  $^1J_{\text{C,F}} = 287 \text{ Hz}$ ,  $\text{CF}_3$ )].

### 3-Hydroxy-1-methyl-2-pyridon



$\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_2$

[125.13]

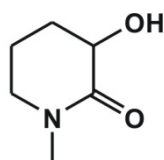
3-Hydroxy-1-methyl-2-pyridon wurde nach Literatur<sup>[168]</sup> in drei Stufen ausgehend von 2,3-Dihydroxypyridin synthetisiert. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.

**DC:**  $R_f = 0.85$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  9:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** 300 MHz,  $\text{DMSO}_{d6}$ :  $\delta = 8.98$  (s, 1 H, OH), 7.14 (dd,  $^4J_{6\text{-H},4\text{-H}} = 1.7 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{6\text{-H},5\text{-H}} = 7.0 \text{ Hz}$ , 1 H, 6-H), 6.68 (dd,  $^4J_{4\text{-H},6\text{-H}} = 1.7 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{4\text{-H},5\text{-H}} = 7.0 \text{ Hz}$ , 1 H, 4-H), 6.07 (pt,  $^3J_{5\text{-H},6\text{-H}} = ^3J_{5\text{-H},4\text{-H}} = 7.1 \text{ Hz}$ , 1 H, 5-H), 3.46 (s, 3 H, Me).

**ESI-MS:**  $m/z = 148$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ], **HR:** ber.: 148.0369, gef.: 148.0369.

### 3-Hydroxy-1-methyl-2-piperidon



$\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}_2$

[129.16]

3-Hydroxy-1-methyl-2-pyridon (523 mg, 4.18 mmol) wurde in MeOH gelöst, mit Ruthenium auf Kohle (396 mg) versetzt und 24 h bei 50 °C und 11 bar  $\text{H}_2$ -Atmosphäre gerührt. Anschließend wurde vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der



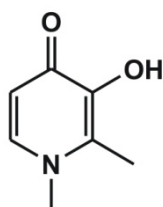
Rückstand wurde säulenchromatographisch (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 9:1) gereinigt und das Produkt als weißer Feststoff erhalten (477 mg, 3.69 mmol, 88%). Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[168]</sup>

**DC:**  $R_f = 0.60$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 9:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta = 5.08$  (s, 1 H, 3-OH), 3.83 (dd,  $^3J_{3-H,4-H} = 6.0$  Hz,  $^3J_{3-H,3-OH} = 8.5$  Hz, 1 H, 3-H), 3.29-3.15 (m, 2 H, 6-CH<sub>2</sub>), 2.79 (s, 3 H, Me), 1.98-1.75 (m, 4 H, 4-CH<sub>2</sub>, 5-CH<sub>2</sub>).

**ESI-MS:**  $m/z = 152$  [M+Na<sup>+</sup>], **HR:** ber.: 152.0682, gef.: 152.0683.

### 3-Hydroxy-1,2-dimethyl-4-(1H)-pyridinon (CP20)



C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>

[139.15]

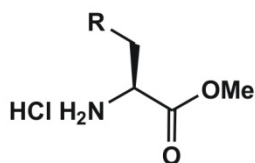
Methylaminhydrochlorid (20.8 g, 309 mmol, 4.9 eq) wurde in Wasser (24.0 mL) gelöst und bei 0 °C mit KOH (17.6 g, 310 mmol, 4.9 eq) in Wasser (80.0 mL) versetzt. Diese Lösung wurde unter Schutzgasatmosphäre über einen Zeitraum von 4 h zu einer Suspension aus Maltol (8.00 g, 63.6 mmol, 1.0 eq) in Wasser (100 mL) getropft, wobei die Temperatur auf 50 °C gehalten wurde. Anschließend ließ man noch 6 h bei dieser Temperatur rühren. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt und man ließ über Nacht im Kühlschrank stehen. Die erhaltenen Kristalle wurden abfiltriert und zweimal aus heißem Methanol umkristallisiert. CP20 wurde so mit einer Ausbeute von 18% erhalten (1.57 g, 11.3 mmol). Die Darstellung erfolgte nach Literatur.<sup>[23]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR:** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>:  $\delta = 7.22$  (d,  $^3J_{6-H,5-H} = 5.2$  Hz, 1 H, 6-H), 6.37 (d,  $^3J_{5-H,6-H} = 5.2$  Hz, 1 H, 5-H), 4.66 (br s, 1 H, OH), 3.65 (s, 3 H, 1-Me), 2.39 (s, 3H, 2-Me).

**ESI-MS:**  $m/z = 140$  [M+H<sup>+</sup>], **HR:** ber.: 140.0706, gef.: 140.0706.

**IR:** KBr,  $\tilde{\nu} = 3146, 1632, 1570, 1509, 1459, 819$ .

### Synthese von Aminosäuremethylester-Hydrochloriden



R = OH: L-Serinmethylester-Hydrochlorid  
[155.58]

R = SH: L-Cysteinmethylester-Hydrochlorid  
[171.65]

Methanol wurde im Eisbad auf 0 °C gekühlt und langsam Acetylchlorid (2.5 eq) zugetropft. Zunächst wurde 20 min bei 0°C, dann weitere 20 min bei RT gerührt. Nach der Zugabe der jeweiligen Aminosäure (1 eq) wurde 4 d bei RT gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt, der Rückstand in heißem Methanol zur Lösung gebracht und mit der 2.5-fachen Menge Isopropanol wieder ausgefällt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt das jeweilige Aminosäuremethylester-Hydrochlorid mit quantitativem Umsatz in Form eines weißen, kristallinen Feststoffs.

#### L-Serinmethylester-hydrochlorid:

**<sup>1</sup>H-NMR:** 300 MHz, DMSO<sub>d6</sub>: δ = 8.61 (bs, 3 H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 5.69-5.60 (m, 1 H, OH), 4.12-4.06 (m, 1 H, α-H), 3.85-3.80 (m, 2 H, β-H), 3.73 (s, 3 H, OMe).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 75 MHz, DMSO<sub>d6</sub>: δ = 168.4 (CO<sub>2</sub>Me), 59.4 (C-β), 54.4 (C-α), 52.7 (OMe).

**ESI-MS:** *m/z* = 142.2 [M+Na<sup>+</sup>], **HR:** ber.: 142.0475, gef.: 142.0477.

#### L-Cysteinmethylester-hydrochlorid:

**<sup>1</sup>H-NMR:** 300 MHz, D<sub>2</sub>O: δ = 4.45 (pt, <sup>3</sup>J<sub>Hα,Hβ</sub>=5.0 Hz, 1 H, α-H), 3.87 (s, 3 H, OMe) 3.05-3.25 (m, 2 H, β-H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 75 MHz, DMSO<sub>d6</sub>: δ = 168.6 (CO<sub>2</sub>Me), 54.6 (OMe), 54.0 (C-α), 24.6 (C-β).

### 7.2.2 UV/Vis-Messungen

Für die in Abbildung 3-52 gezeigten Spektren zur Ermittlung der zur Bindung fähigen Metalle wurden eine 4 mM Stammlösung der Metallsalze in Methanol (Lösung A), eine 6 mM Stammlösung des Hydroxypyridinons **45** in Methanol (Lösung B) sowie eine 1 M Stammlösung Tris-(Hydroxymethyl)-aminomethan (TRIS) in Millipore-Wasser (Lösung C) angesetzt. Für dreiwertige Metallionen wurden 8.00 mL Methanol mit 0.50 mL der Lösung C, 0.50 mL der Lösung A sowie 1.00 mL der Lösung B versetzt, was einem 3:1-Verhältnis von Ligand zu Metall entspricht. Entsprechend wurden für zweiwertige Metallionen 7.75 mL Methanol mit 0.50 mL

der Lösung C, 0.75 mL der Lösung A sowie 1 mL der Lösung B versetzt, was einem 2:1-Verhältnis von Ligand zu Metall entsprach. Man ließ die Lösungen über Nacht bei 4°C ruhen, anschließend wurde mit einer Vorschubgeschwindigkeit von 60 nm/min im Wellenlängenbereich von 350-800 nm gemessen. Zur Messung wurden Lösungen der folgenden Metallsalze verwendet:  $\text{GdCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{LaCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CuCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ .

Für die in Abbildung 3-51 und Abbildung 3-53 gezeigten spektrophotometrischen Titrationsen wurden eine 4 mM Stammlösung des  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$  in MeOH (Lösung A), eine 6 mM Stammlösung des Hydroxypyridinons CP20 bzw. **45** in MeOH (Lösung B) sowie eine 1 M Stammlösung Tris-(Hydroxymethyl)-aminomethan (TRIS) in Millipore-Wasser (Lösung C) angesetzt. Diese wurden entsprechend den gewünschten molaren Verhältnissen von Metallion zu Ligand zusammengegeben und ließ die erhaltenen Lösungen über Nacht bei 4°C ruhen. Anschließend wurde mit einer Vorschubgeschwindigkeit von 60 nm/min im Wellenlängenbereich von 350-800 nm gemessen. Dabei wurde die Konzentration des Eisens mit 0.2 mM konstant gehalten, ebenso wie die Konzentration der Pufferlösung von 0.05 M. Die Konzentration des jeweiligen Liganden wurde entsprechend variiert und das Probenvolumen mit Methanol auf 10 mL ergänzt.

### 7.2.3 CV- und DPV-Messungen

Die Messungen erfolgten für alle untersuchten Systeme in 0.1 M Lithiumperchlorat-Lösung in Acetonitril als zusätzlichen Elektrolyt und in stationärer Lösung, so dass von einem diffusionskontrollierten Prozess ausgegangen werden kann. Gemessen wurde mit einer *glassy-carbon*-Elektrode gegen eine Silber/Silberchlorid-Elektrode in einem Dreielektrodensystem und bei unterschiedlichen Vorschubgeschwindigkeiten.

## 8 Literatur

- [1] B. L. Ellis, A. K. Duhme, R. C. Hider, M. B. Hossain, S. Rizvi, D. v. d. Helm, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 3659.
- [2] E. T. Clarke, A. E. Martell, *Inorg. Chim. Acta* **1992**, 196, 185.
- [3] A. E. V. Gorden, J. Xu, K. N. Raymond, P. Durbin, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 4207.
- [4] R. C. Hider, Z. D. Liu, *Curr. Med. Chem.* **2003**, 10, 1051.
- [5] R. J. Motekaitis, A. E. Martell, *Inorg. Chim. Acta* **1991**, 183, 71.
- [6] J. Xu, S. J. Franklin, D. W. Whisenhunt, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7245.
- [7] K. Tanaka, A. Tengeiji, T. Kato, N. Toyama, M. Shiro, M. Shionoya, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12494.
- [8] H. Schugar, David E. Green, Meryn L. Bowen, Lauren E. Scott, T. Storr, K. Böhmerle, F. Thomas, David D. Allen, Paul R. Lockman, M. Merkel, Katherine H. Thompson, C. Orvig, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 1746.
- [9] D. T. Puerta, M. O. Griffin, J. A. Lewis, D. Romero-Perez, R. Garcia, F. J. Villarreal, S. M. Cohen, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2006**, 11, 131.
- [10] A. E. V. Gorden, D. K. Shuh, B. E. F. Tiedemann, R. E. Wilson, J. Xu, K. N. Raymond, *Chemistry* **2005**, 11, 2841.
- [11] R. A. Yokel, *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 228, 97.
- [12] D. J. Clevette, D. M. Lyster, W. Nelson, T. Rihela, G. A. Webb, C. Orvig, *Inorg. Chem.* **1990**, 29, 667.
- [13] R. R. Renshaw, R. C. Conn, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 297.
- [14] E. Shaw, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 67.
- [15] J. Xu, P. W. Durbin, B. Kullgren, S. N. Ebbe, L. C. Uhler, K. N. Raymond, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 3963.
- [16] A. F. Bickel, J. P. Wibaut, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1946**, 65, 65.
- [17] P. S. Dobbin, R. C. Hider, A. D. Hall, P. D. Taylor, P. Sarpong, J. B. Porter, G. Xiao, D. v. d. Helm, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 2448.
- [18] J. Xu, B. Kullgren, P. W. Durbin, K. N. Raymond, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2606.
- [19] M. Tutonda, D. Vanderzande, J. Vekemans, S. Toppet, G. Hoornaert, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2509.
- [20] J. Vekemans, C. Pollers-Wieeers, G. Hoornaert, *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, 20, 919.
- [21] A. R. Johnson, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* **2000**, 39.
- [22] A. Peratoner, *Gazz. Chim. Ital.* **1906**, 36, 52.
- [23] P. Buglyó, T. Kiss, E. Kiss, D. Sanna, E. Garribba, G. Micera *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 2275.
- [24] R. L. N. Harris, *Aust. J. Chem.* **1976**, 29, 1329.
- [25] Z. D. Liu, R. Kayyali, R. C. Hider, J. B. Porter, A. E. Theobald, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 631.
- [26] R. B. Lauffer, *Chem. Rev.* **1987**, 87, 901.
- [27] P. Caravan, J. J. Ellison, T. J. McMurry, R. B. Lauffer, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2293.
- [28] M. R. Goldman, T. J. Brady, I. L. Pykett, C. T. Burt, F. S. Buonanno, J. P. Kistler, J. H. Newhouse, W. S. Hinshaw, G. M. Pohost, *Circulation* **1982**, 66, 1012.
- [29] P. Goldman, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 2006, 512.
- [30] R. S. Ranganathan, N. Raju, H. Fan, X. Zhang, M. F. Tweedle, J. F. Desreux, V. Jacques, *Inorg. Chem.* **2002**, 41, 6856.
- [31] A. D. Christoph J. J. Kenneth N. R. Eric J. Werner, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 8696.
- [32] I. Solomon, *Phys. Rev.* **1955**, 99, 559.
- [33] I. Solomon, N. Bloembergen, *J. Chem. Phys.* **1956**, 25, 261.
- [34] N. Bloembergen, *Phys. Rev.* **1956**, 104, 1542.

- [35] N. Bloembergen, *J. Chem. Phys.* **1957**, *27*, 572.
- [36] N. Bloembergen, L. O. Morgan, *J. Chem. Phys.* **1961**, *34*, 842.
- [37] K. N. Raymond, V. C. Pierre, *Bioconjugate Chem.* **2005**, *16*, 3.
- [38] J. Xu, D. G. Churchill, M. Botta, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 5492.
- [39] S. M. Cohen, J. Xu, E. Radkov, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 5747.
- [40] Bayer, in *Geschäftsbericht*, **2008**.
- [41] E. J. Werner, S. Avedano, M. Botta, B. P. Hay, E. G. Moore, S. Aime, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1870.
- [42] B. Sandström, S. Fairweather-Tait, R. Hurrell, W. van Dokkum, *Nutr. Res. Rev.* **1993**, *6*, 71.
- [43] N. C. Andrews, *N. Eng. J. Med.* **1999**, *342*, 1986.
- [44] N. F. Olivieri, G. M. Brittenham, D. Matsui, M. Berkovitch, L. M. Blendis, R. G. Cameron, R. A. McClelland, P. P. Liu, D. M. Templeton, G. Koren, *N. Eng. J. Med.* **1995**, *332*, 918.
- [45] M. A. Barrand, R. C. Hider, B. A. Callingham, *J. Pharm. Pharmacol.* **1990**, *42*, 279.
- [46] A. M. K. G. L. Chaim Hershko, *Br. J. Haematol.* **1998**, *101*, 399.
- [47] J. J. Molenda, M. A. Basinger, T. P. Hanusa, M. M. Jones, *J. Inorg. Biochem.* **1994**, *55*, 131.
- [48] R. C. Scarrow, D. L. White, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6540.
- [49] R. Choudhury, R. O. Epemolu, B. L. Rai, R. C. Hider, S. Singh, *Drug Metab. Dispos.* **1997**, *25*, 332.
- [50] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Del. Rev.* **1997**, *23*, 3.
- [51] N. F. Olivieri, G. M. Brittenham, C. McLaren, D. M. Templeton, R. A. McClelland, A. Burt, K. Fleming, R. G. Cameron, *N. Eng. J. Med.* **1998**, *339*, 417.
- [52] R. Origa, P. Bina, A. Agus, G. Crobu, E. Defraia, C. Dessi, G. Leoni, P. P. Muroi, R. Galanello, *Haematologica* **2005**, *90*, 1309.
- [53] Z. D. Liu, S. Piyamongkol, D. Y. Liu, H. H. Khodr, S. L. Lu, R. C. Hider, *Biorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 563.
- [54] S. O'Connor, P. Somers, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 993.
- [55] W. M. Nakatsukasa, R. M. Wilgus, D. N. Thomas, F. P. Mertz, L. V. D. Boeck, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 997.
- [56] A. H. Hunt, J. S. Mynderse, S. K. Samlaska, D. K. Fukuda, G. M. Maciak, H. A. Kirst, J. L. Occlowitz, J. Swartzendruber, K., N. D. Jones, *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 5484.
- [57] J. S. Mynderse, S. K. Samlaska, D. K. Fukuda, R. H. Du Bus, P. J. Baker, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1003.
- [58] D. W. Cushman, H. S. Cheung, E. F. Sabo, M. A. Ondetti, *Biochem.* **1977**, *16*, 5484.
- [59] M. S.-Z. Karin Nemec, *Pharm. Unserer Zeit* **2003**, *32*, 11.
- [60] C. Delcayre, B. Swynghedauw, *J. Moll. Cell. Cardiol.* **2002**, *34*, 1577.
- [61] M. A. Ondetti, D. W. Cushman, *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 355.
- [62] F. G. Fang, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3621.
- [63] K. D. Moeller, P. Lee Wong, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 739.
- [64] P. L. Wong, K. D. Moeller, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11434.
- [65] D. L. J. Clive, D. M. Coltart, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2519.
- [66] A. Reichelt, S. K. Bur, S. F. Martin, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6323.
- [67] C. S. Straub, A. Padwa, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 83.
- [68] A. Padwa, S. M. Sheehan, C. S. Straub, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8648.
- [69] H. Seger, *Dissertationsschrift*, Philipps-Universität, Marburg, **2008**.
- [70] P. Huhn, *Pharm. Unserer Zeit* **1997**, *26*, 127.
- [71] J. Gante, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1780.
- [72] G. Klebe, *Pharm. Unserer Zeit* **2001**, *30*, 194.
- [73] L. Pauling, *Chem. Eng. News* **1946**, *24*, 1375.
- [74] R. Wolfenden, *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.* **1976**, *5*, 271.
- [75] G. E. Lienhard, *Science* **1973**, *180*, 149.
-

- [76] D. S. Carsten, *Chem. unserer Zeit* **2004**, 38, 320.
- [77] R. A. Wiley, D. H. Rich, *Med. Res. Rev.* **1993**, 13, 327.
- [78] S. Kunimoto, T. Aoyagi, H. Morishima, T. Takeguchi, Umezawa, *J. Antibiot.* **1972**, 25, 251.
- [79] R. Bott, E. Subramanian, D. R. Davies, *Biochem.* **1982**, 21, 6956.
- [80] M. N. James, A. Sielecki, F. Salituro, D. H. Rich, T. Hofmann, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **1982**, 79, 6137.
- [81] T. L. Blundell, J. Cooper, S. I. Foundling, D. M. Jones, B. Atrash, M. Szelke, *Biochem.* **1987**, 26, 5585.
- [82] M. Szelke, D. M. Jones, B. Atrash, A. Hallett, B. J. Leckie, *Proc. Am. Pept. Symp. 8th* **1983**, 579.
- [83] S. Thaisrivongs, D. T. Pals, L. T. Kroll, S. R. Turner, F. S. Han, *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 976.
- [84] S. A.-M. Sherin, *Med. Res. Rev.* **1993**, 13, 731.
- [85] A. S. Fauci, *Nat. Med.* **2003**, 9, 839.
- [86] D. Robertson, *Nat. Biotechnol.* **2003**, 21, 470.
- [87] S. G. Deeks, S. Kar, S. I. Gubernick, P. Kirkpatrick, *Nature Review Drug Discovery* **2008**, 7, 117.
- [88] C. Flexner, *N. Eng. J. Med.* **1998**, 338, 1281.
- [89] B. Clement, *Pharm. Unserer Zeit* **2001**, 30, 208.
- [90] A. Raja, J. Lebbos, P. Kirkpatrick, *Nature Review Drug Nature Review Drug Discovery* **2003**, 2, 857.
- [91] T. Chapman, M., G. Plosker, L., C. Perry, M., *Drugs* **2004**, 64, 2101.
- [92] A.-G. Marcelin, B. Masquelier, D. Descamps, J. Izopet, C. Charpentier, C. Alloui, M. Bouvier-Alias, A. Signori-Schmuck, B. Montes, M.-L. Chaix, C. Amiel, G. D. Santos, A. Ruffault, F. Barin, G. Peytavin, M. Lavignon, P. Flandre, V. Calvez, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, 52, 3237.
- [93] D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavec, H. J. Roth, *Medizinische Chemie: Targets und Arzneistoffe*, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, **2005**.
- [94] P. Tremmel, J. Brand, V. Knapp, A. Geyer, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 878.
- [95] S. Eckhardt, *Diplomarbeit: a-Pyridonbizen, Philipps-Universität, Marburg*, **2005**.
- [96] P. Tremmel, *Dissertationsschrift*, Regensburg, **2004**.
- [97] A. Geyer, F. Moser, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1113.
- [98] R. Hörger, A. Geyer, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 4491.
- [99] R. Lohow, F. Meneghini, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 420.
- [100] Y. S. Lee, D. W. Kang, S. J. Lee, H. Park, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7149.
- [101] D. Romo, A. I. Meyers, *Tetrahedron* **1991**, 47, 9503.
- [102] S. Enck, *Dissertation*, Marburg, **2010**.
- [103] R. J. Hörger, *Dissertationsschrift*, Philipps-Universität, Marburg, **2007**.
- [104] U. Burner, W. Jantschko, C. Obinger, *FEBS Lett.* **1999**, 334, 290.
- [105] C. Klotz, *Diplomarbeit*, Philipps-Universität, Marburg, **2008**.
- [106] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.
- [107] J. E. Baldwin, J. Cutting, W. Dupont, L. I. Kruse, L. Silberman, R. C. Thomas, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 736.
- [108] J. E. Baldwin, R. C. Thomas, L. I. Kruse, L. Silberman, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3846.
- [109] H.-P. Husson, J. Royer, *J. Chem. Soc. Rev.* **1999**, 6, 383.
- [110] M. Karplus, *J. Chem. Phys.* **1959**, 30.
- [111] P. Tremmel, *Dissertation*, Regensburg, **2004**.
- [112] T. Ohgiya, S. Nishiyama, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6317.
- [113] V. Pozsgay, E. P. Dubois, L. Pannell, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2832.
- [114] M. S. Kemp, R. S. Burden, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 1441.
- [115] M. Humora, J. Quick, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1166.

- [116] P. W. Atkins, A. Höpfer, *Physikalische Chemie, Vol. 2. Auflage*, Wiley-VCH, Heidelberg, **2001**.
- [117] C. Bonauer, T. Walenzyk, B. König, *Synthesis* **2006**, 1.
- [118] U. Schmidt, A. Lieberknecht, J. Wild, *Synthesis* **1988**, 159.
- [119] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Thieme, Stuttgart, **2002**.
- [120] A. J. Fatiadi, *Synthesis* **1976**, 65.
- [121] A. J. Fatiadi, *Synthesis* **1976**, 133.
- [122] D. J. Cram, C. A. Kingsbury, B. Rickborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 3688.
- [123] T. Jordan, H. W. Smith, L. L. Lohr, W. N. Lipscomb, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 846.
- [124] E. M. Kaiser, L. E. Solter, R. A. Schwarz, R. D. Beard, C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4237.
- [125] P. V. R. Schleyer, T. Clark, A. J. Kos, G. W. Spitznagel, C. Rohde, D. Arad, K. N. Houk, N. G. Rondan, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6467.
- [126] G. Boche, J. C. W. Lohrenz, J. Cioslowski, W. Koch, in *The Chemistry of sulphur-containing functional groups* (Eds.: S. Patai, Z. Rappoport), John Wiley & Sons Ltd., New York, **1993**, pp. 339.
- [127] S. Wolfe, A. Stolow, L. A. LaJohn, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4071.
- [128] D. A. Bors, A. Streitwieser, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 1397.
- [129] M. L. DeRider, S. J. Wilkens, M. J. Waddell, L. E. Bretscher, F. Weinhold, R. T. Raines, J. L. Markley, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2497.
- [130] C. Giacovazzo, H. L. Monaco, G. Artioli, D. Viterbo, G. Ferraris, G. Gilli, G. Zanotti, M. Gatti, *Fundamentals of Crystallography*, Oxford University Press, Oxford, **2002**.
- [131] J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, **2003**.
- [132] B. Eckhardt, *Dissertationsschrift*, Philipps-Universität, Marburg, **2009**.
- [133] F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 456.
- [134] W. S. Matthews, J. E. Bares, J. E. Bartmess, F. G. Bordwell, F. J. Cornforth, G. E. Drucker, Z. Margolin, R. J. McCallum, G. J. McCollum, N. R. Vanier, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 7006.
- [135] HyperChem, release 6.03 ed., Hypercube Inc., Gainesville, FL, **2000**.
- [136] A. R. Katritzky, S. Zhang, T. Kurz, M. Wang, P. J. Steel, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2807.
- [137] R. A. Toscano, M. d. C. Hernández-Galindo, R. Rosas, O. García-Mellado, F. d. Río Portilla, C. Amábile-Cuevas, C. Álvarez-Toledano, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45, 957.
- [138] R. A. Toscano, R. Rosas, M. d. C. Hernández-Galindo, C. Álvarez-Toledano, *Transition Met. Chem.* **1998**, 23, 113.
- [139] in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds - Pyridine and its Derivatives, Part 1* (Eds.: A. Weissberger, E. Klingsberg), Wiley, New York, **1960**, pp. 57.
- [140] R. A. Abramovitch, in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds - Pyridine and its Derivatives - Part 2* (Eds.: A. Weissberger, E. Klingsberg), John Wiley & Sons Ltd., New York, **1974**, pp. 30.
- [141] U. Eisner, J. Kuthan, *Chem. Rev.* **1972**, 72, 1.
- [142] S. Ito, R. Yokoyama, T. Okujima, T. Terazono, T. Kubo, A. Tajiri, M. Watanabe, N. Morita, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 1947.
- [143] T. Shoji, S. Ito, K. Toyota, M. Yasunami, N. Morita, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4999.
- [144] H. Rudler, A. Parlier, C. Sandoval-Chavez, P. Herson, J.-C. Daran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6843.
- [145] B. Feith, H.-M. Weber, G. Maas, *Chem. Ber.* **1986**, 119, 3276.
- [146] M. Lauz, *Dissertationsschrift*, Marburg, **2009**.
- [147] J. Heinze, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 823.
- [148] S. Bernd, *Chem. unserer Zeit* **1981**, 15, 62.
-

- [149] J. E. B. Randles, *Trans. Faraday Soc.* **1948**, *44*, 327.
- [150] A. Ševčic, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **13**, 1948.
- [151] Die beiden peptidischen Derivate BocNH-Gly-Dha=Tap-OMe und zyko-(Gly-Dha=Tap)<sub>2</sub> wurden von H. Seger synthetisiert.
- [152] K. Cammann, *Instrumentelle Analytische Chemie*, Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg, Berlin, **2001**.
- [153] J. H. Yoe, A. L. Jones, *Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.* **1944**, *16*, 111.
- [154] P. Job, *Compt. Rend.* **1925**, *180*, 928.
- [155] G. Wenska, B. Skalski, Z. Gdaniec, R. W. Adamiak, J. Matulic-Adamic, L. Beigelman, *J. Photochem. Photobiol., A* **2000**, *133*, 169.
- [156] Microcal, in <http://www.microcal.com/technology/itc.asp>, **2009**.
- [157] J. E. Ladbury, B. Z. Chowdhry, *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 791.
- [158] M. L. Doyle, *Curr. Opin. Biotechnol.* **1997**, *8*, 31.
- [159] F. P. Schwarz, D. Tello, F. A. Goldbaum, R. A. Mariuzza, R. J. Poljak, *Eur. J. Biochem.* **1995**, *228*, 388.
- [160] L. J. A. Evans, A. Cooper, J. H. Lakey, *J. Mol. Biol.* **1996**, *255*, 559.
- [161] S. Gouin, F. M. Winnik, *Bioconjugate Chem.* **2001**, *12*, 372.
- [162] T. M. Lohman, L. B. Overman, M. E. Ferrari, A. G. Kozlov, *Biochem.* **1996**, *35*, 5272.
- [163] S. Yumnam, L. Rajkumari, *Journal of Chemical & Engineering Data* **2009**, *54*, 28.
- [164] S. Ahmed, B. Hurman, S. Parsons, *Polyhedron* **1994**, *13*, 13.
- [165] U. Nagai, K. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 647.
- [166] M. A. Estiarte, M. Rubiralta, A. Diez, M. Thormann, E. Giralt, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6992.
- [167] E. Klegraf, M. Follmann, D. Schollmeyer, H. Kunz, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3346.
- [168] C. Herdeis, A. Dimmerling, *Heterocycles* **1984**, *22*, 2277.
- [169] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press Oxford New York, **2001**.
- [170] T. Maegawa, A. Akashi, H. Sajiki, *Synlett* **2006**, *9*, 1440.
- [171] S. Nishimura, *Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **2001**.
- [172] A. Mori, Y. Miyakawa, E. Ohashi, T. Haga, T. Maegawa, H. Sajiki, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3279.
- [173] J. Petropoulos, M. A. McCall, D. S. Tarbell, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *75*, 1130.
- [174] S. Zhang, L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4042.
- [175] K. Omura, A. K. Sharma, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 957.
- [176] G. K. Glushonok, T. G. Glushonok, L. A. Maslovskaya, O. I. Shadyro, *Russ. J. Gen. Chem.* **2003**, *73*, 1027.
- [177] J. Hine, L. R. Green, P. C. Meng, V. Thiagarajan, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3343.
- [178] J. R. Bencsik, T. Kercher, M. O'Sullivan, J. A. Josey, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2727.
- [179] P. Tremmel, A. Geyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8548.
- [180] A. Geyer, *NMR-Spektroskopie: Struktur und Dynamik organischer Moleküle*, FB Chemie, Marburg, **2004**.
- [181] G. Fischer, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *29*, 119.
- [182] IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature, *J. Mol. Biol.* **1970**, *52*, 1.
- [183] N. Sewald, H.-D. Jakube, *Peptides: Chemistry and Biology*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [184] D. F. Veber, R. M. Freidinger, D. S. Perlow, W. J. Paleveda, F. W. Holly, R. G. Strachan, R. F. Nutt, B. H. Arison, C. Homnick, W. C. Randall, M. S. Glitzer, R. Saperstein, R. Hirschmann, *Nature* **1981**, *292*, 55.
- [185] H. Kessler, J. W. Bats, C. Griesinger, S. Koll, M. Will, K. Wagner, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1033.
- [186] H. Kessler, A. G. Klein, R. Obermeier, M. Will, *Liebigs Anal. Chem.* **1989**, *1989*, 269.
-



- 
- [187] H. Kessler, M. Klein, A. Müller, K. Wagner, J. W. Bats, K. Ziegler, M. Frimmer, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 1030.
- [188] P. Tremmel, A. Geyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5789.
- [189] G. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2767.
- [190] N. L. Benoiton, Y. C. Lee, R. Steinauer, F. M. F. Chen, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1992**, *40*, 559.
- [191] J. M. Villalgordo, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 213.
- [192] J. M. Villalgordo, A. Enderli, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1983.
- [193] S. F. Brady, S. L. Varga, R. M. Freidinger, D. A. Schwenk, M. Mendlowski, F. W. Holly, D. F. Veber, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3101.
- [194] T. Shioiri, K. Ninomiya, S. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6203.
- [195] M. T. Cung, M. Marraud, *Biopolymers* **1982**, *21*, 953.
- [196] J. P. Lowe, *Prog. Phys. Org. Chem.* **1968**, *6*, 1.
- [197] K. G. R. Pachler, *Spectrochim. Acta* **1964**, *20*, 581.
- [198] V. F. Bystrov, *Prog. NMR Spec.* **1976**, *10*, 41.
- [199] W. A. Szarek, A. Zamojski, K. N. Tiwari, E. R. Ison, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3827.
- [200] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512.
-

## Danksagung

Am Ende dieser Arbeit möchte ich mich bei all den Menschen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

*Prof. Dr. Gerhard Hilt* danke ich nicht nur recht herzlich für die Übernahme des Zweitgutachtens, sondern auch für die Durchführung der CV- und DPV-Messungen.

Den Mitarbeitern der Dienstleistungs- und Serviceabteilungen des Fachbereichs danke ich für die Durchführung der verschiedenen Messungen sowie den Nachschub an Glasgeräten und Chemikalien.

*Michael Marsch* danke ich für die Durchführung der Röntgenstrukturanalysen inklusive der geduldigen Betrachtung eventueller Kandidaten, die Hilfe bei Computerproblemen, das Leihen seines großen Tisches, damit beim Zusammenschreiben alle Ordner Platz haben und nicht zuletzt für seine trockene Art, die alltäglichen Verrücktheiten am FB zu kommentieren.

Ein besonderer Dank gilt den aktuellen sowie ehemaligen Mitarbeitern des Arbeitskreises Geyer sowie des Arbeitskreises Oberthür, die mich ein Stück des Weges hin zur Abgabe der Doktorarbeit begleitet haben, und die sich ein individuelles Dankeschön verdient haben:

*Ferdinand Bosold* danke ich für das morgendliche Aufschließen des Kaffee- und des Computerraums, das stets freundliche „Guten Morgen“ und für den sehr spontanen Schranktausch.

*Nikolas Bugdahn* danke ich dafür, dass er mir nie böse sein kann, die Übernahme der Kaffeekasse, das gelegentliche Scheuchen über den Badmintonplatz und das Korrekturlesen.

*Björn Eckhardt*, den ich seit der Schulzeit nicht losgeworden bin – nein, wir sind weder verwandt noch verheiratet – danke ich für die Verwaltung der NMR-Lösungsmittel, die gute Organisation der Fahrt ins Kleinwalsertal, und dass er mir die Kopfwäsche nicht übel genommen hat.

*Anja Fischer* danke ich für ihre erfrischende Art mit der sie die Kaffeepause bereichert hat...die „Alte Frau“ bleibt unvergessen.

*Rolf Hörger* alias „Onkel Rolf“ danke ich für seine Geduld mit den Mädels von nebenan, viele lustige Spieleabende, einen Schlafplatz in Würzburg und besonders dafür, dass neben vielen Blödeleien auch Zeit für das ein oder andere persönliche Gespräch war.

---

*Anita Jansen* danke ich für die Gründung einer Familie im Kleinwalsertal, die Unterstützung an der Mädelsfront und das Führen der Chemikalienliste.

*Christoph Klotz* danke ich dafür, dass er beim Plündern unseres Labors wenigstens meinen Arbeitsplatz verschont hat.

*Dominik Kohr* danke ich für zahlreiche Phase 10 Spiele dank „Pfuuuuuppp“ – was warst du auch so neugierig- den Temperaturgradient in seinem Geburtstagskuchen, die lustigsten Saufgeschichten und das DFB-Pokalfinale.

*Katja Krähling* danke ich für die gut geführte Kaffeekasse und viele andere Kleinigkeiten, die sie im Arbeitskreis erledigt hat.

*Susanne Kümmel* danke ich für den kreativen Einsatz beim Bau des bayrischen Drachens.

*Markus Oberthür* danke ich für den morgendlichen Kaffeeservice, die Badminton Doppel, gemeinsame Footballabende, das Korrekturlesen großer Teile dieser Arbeit und besonders für ein Gespräch mit Pokersonnenbrille.

*Markus Pfitzenmaier* danke ich für den NMR-Notfalldienst und ich befürchte selbst „Urlaub, Urlaub“ wird mir irgendwann fehlen.

*Yana Ravea* danke ich für ihre freundliche und unkomplizierte Art ... unsere Farbstoffe stehen weiterhin zu deiner vollen Verfügung.

*Radostan Riedel* danke ich für die Hilfe bei der Suche nach diversen Dingen, die sich in die letzte Box verirrt haben.

*Andreas Röder* danke ich für ein unkompliziertes Medizinerpraktikum, sein herrliches Katergesicht dank der Kohrschen Krankheit und für eine leere Packung Natriumazid.

*Susanne Schellenberg* danke ich für den ein oder anderen Stein in meinem Garten, den nicht abreißen Nachschub an gelben Klebezetteln, das Magnesium im Kleinwalsertal und für einen lustigen Wii-Abend im Hause Schellenberg.

*Timm Schlosser* danke ich für die Gesellschaft beim Mittagessen, die Vertikale, das geduldige Beantworten aller Fragen bezüglich des Photographierens und dafür, dass immer mindestens eine Kamera zur richtigen Zeit am richtigen Ort war.

*Peter Schüler* und *Clemens Schwörer* danke ich für, dass ich auch mal von außen mit ansehen durfte wie man sich als „altes Ehepaar“ verhält. Peterle oder dem ruhenden Pol, danke

---

ich insbesondere für die reibungslose Betreuung unserer Kinder und Patenkinder im Bachipraktikum, die Übernahme der Getränkekasse und das Korrekturlesen großer Teile dieser Arbeit. *Clemens Schwörer* danke ich besonders für das kurzfristige Überlassen seines Betts in Weimar, viele lustige Kaffeerunden und dafür, dass ich beim Anblick eines gestreiften Pullis an Ihn denken muss.

*Harald Seger* danke ich für die Einblicke in die bayrische Mundart und das bayrische Brauchtum... ich sag nur „Wettbewerb um die Hochzeitshenne“, die Entschuldigungstiraden nach einem frauenfeindlichen Witz und nicht zuletzt für „Pfuuuuppp“.

*Ralph Wieneke* danke ich für einen lustigen Ausflug zum Oktoberfest und das Schießen der Rosen.

Zu guter Letzt zu meinen beiden Labormitbewohnern, die wohl am meisten unter dem Stress der letzten Wochen gelitten haben, die aber einfach die besten Laborkollegen waren, die man sich wünschen kann – Danke euch beiden für eine tolle Zeit!

*Sebastian Enck* danke ich für das Korrekturlesen dieser Arbeit, auch wenn mich seine Besessenheit von der Schriftart Symbol fast zum Wahnsinn getrieben hat... Δες Ωειτερεν δανκε ιχη δεμ σελβστερκορενε Φελσ ιν δερ Βρανδυγγ δεσ Ωαηνσιννσ φϋρ δας περφεκτιονιερτε Ραϋμεν δερ Βάδερ, δεν Στιχκστοφφερπιχε, διε θυακενδε Εντε, Λαβ ορωειηναχητεν ινκλυσιπε Αδπεντσκαλενδερ, δεν γυτεν Ινφορματιονσφλυσσ υνδ δαφϋρ δασσ ερ εσ μιτ δεν βειδεν Μάδελσ ιμ Μάδελσλαβορ αυσγεηαλτεν ηατ!

*Miriam Lauz* danke ich einfach für alles was eine gute Freundschaft ausmacht, dafür dass dieser Freundschaft auch der Stress des Zusammenschreibens nichts anhaben konnte und freue mich auf weitere gemeinsame Zeit – Fribourg wir kommen!

Ein großes Dankeschön gebührt meinen Vertiefern *Sebastian Blank, Manuel Streib, Florian Loyal, Benedikt Huber, Eduard Deibel, Thomas Jänsch* und *Florian Pünner*, die mit ihrem Engagement und Interesse zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. *Ann-Christin Eisel* danke ich neben der Arbeit im Labor für den besten Spruch während der Vertiefung. *Sebastian Blank, Florian Wallerstein, Benedikt Huber* und *Matthias Bischof* danke ich außerdem für die würdige Nachfolge in Pittsburgh.

Meinen eigenen OC-Assistenten *Friederike Grolle* und *Martin von Meltzer* danke ich für eine tolle Zeit und ich hoffe, dass ich meinen eigenen Praktikanten ebenso viel Spaß an der OC und dem Laborleben vermitteln konnte.

*Anne Rieß, Conni Rinn und Timo Lebold* danke ich für eine unvergessliche gemeinsame Studienzeit und die darüber hinaus entstandene Freundschaft. *Anne Rieß* danke ich insbesondere für eine gemeinsame Küchenerfahrung in Norwegen und für die fast alltägliche OC-Frage.

Ein großer Dank auch an all meine Freunde, die in den letzten Jahren zunehmend weniger von mir hatten, dafür aber immer das nötige Verständnis aufbringen konnten.

Zuletzt möchte ich meiner Familie für die große Unterstützung während des Studiums und der Promotion danken. Insbesondere danke ich meinen Eltern für die eine oder andere Finanzspritze, den Wäscheservice und dafür dass zuhause immer ein Bett auf mich wartet. Meiner Schwester danke ich ganz besonders für viele aufmunternde Postkarten, Päckchen und den freitäglichen Telefonanruf.